

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif®)

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

Modul 4A

Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	10
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik	23
4.2.1 Fragestellung	23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	30
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	37
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	39
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	41
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	45
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	49
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	52
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	53
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	53
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	56
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	56
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	57
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	57

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	57
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	57
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	58
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	60
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	60
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	61
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	62
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	62
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	63
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	63
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	63
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	65
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	68
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	70
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	82
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	84
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	84
4.3.2.3.3.2	Ansprechen auf die Therapie – weitere Untersuchungen	86
4.3.2.3.3.3	Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) - weitere Untersuchungen.....	95
4.3.2.3.3.4	Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen	98
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) – weitere Untersuchungen.....	106
4.3.2.3.3.6	Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	115
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	121
4.3.2.3.3.7.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	123
4.3.2.3.3.7.2	Ansprechen auf die Therapie – weitere Untersuchungen	129
4.3.2.3.3.7.3	Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) – weitere Untersuchungen.....	138
4.3.2.3.3.7.4	Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-ofLife-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen.....	140
4.3.2.3.3.7.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) – weitere Untersuchungen	149
4.3.2.3.3.7.6	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	158

4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	184
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	187
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	187
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	188
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	194
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	195
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	195
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	195
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	196
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	196
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	197
4.7	Referenzliste.....	197
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		203
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		209
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		212
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		216
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		244
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		266
Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen		282

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Kriterien die gegen eine Therapie mit Imatinib, Dasatinib und/ oder Nilotinib sprechen (Abgrenzung der Zielpopulation).....	25
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung (RCT)	28
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung (nicht randomisierte Studien)	29
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	54
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	58
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	58
Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	59
Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	59
Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	61

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	62
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	62
Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	65
Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-27: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Zulassungspopulation der Studien 3160A4-200 und 3160A4-2203 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
Tabelle 4-31: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie 3160A4-200 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen.....	84
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt OS – weitere Untersuchungen	84
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechen – weitere Untersuchungen	86
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt molekulares Ansprechen (MMR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt hämatologisches Ansprechen (CHR und OHR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt TTF aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen....	98
Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für Endpunkt EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	99
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D VAS (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	102
Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt FACT-Leu – weitere Untersuchungen	106
Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für Endpunkt FACT-Leu und dessen Subskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt FACT-Leu aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	116
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	117
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ SUE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	118
Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 20 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123
Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für Endpunkt molekulares Ansprechen (MMR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Endpunkt zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	138
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse nach Alter und Geschlecht für Endpunkt EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	141
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsstatus/ Therapielinie für Endpunkt EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse nach Alter und Geschlecht für Endpunkt FACT-Leu aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	149

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsstatus/ Therapielinie für Endpunkt FACT-Leu aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	154
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ SUE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	160
Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	164
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 20\%$) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	172
Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	195
Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien	197
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 3160A4-200.....	244
Tabelle 4-72: Kohorten der Studie 3160A4-200 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	255
Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 3160A4-2203.....	256
Tabelle 4-74: Kohorten der Studie 3160A4-2203 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	265
Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 3160A4-200	267

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200.....	86
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des MMR in der Studie 3160A4-200	91
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Erreichen des CCyR in der Studie 3160A4-200	92
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS in der Studie 3160A4-200	94
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der TTF in der Studie 3160A4-200.....	95
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200	98
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe < 65 Jahre.....	125
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe ≥ 65 Jahre.....	125
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe weibliches Geschlecht.....	126
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe männliches Geschlecht.....	126
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie.....	127
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie	127
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP	128
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe BK.....	128
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie	130
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie	130
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP.....	131
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe BK.....	131

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe < 65 Jahre	134
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe ≥ 65 Jahre	134
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe weibliches Geschlecht	135
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe männliches Geschlecht	135
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie	136
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie	136
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP	137
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe BK	137
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie	139
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie	139
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP	140
Abbildung 32: Flow-Chart der Studie 3160A4-200	254
Abbildung 33: Flow-Chart der Studie 3160A4-2203	264

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl, ABL	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (Protein, Gen)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
AST	Aspartataminotransferase
Bcr, BCR	Breakpoint Cluster Region (Protein, Gen)
BK	Blastenkrise
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CP	Chronische Phase
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
D	Dasatinib
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EU-CTR	European Clinical Trials Register
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia
FISH	Fluoreszenz- <i>in-situ</i> -Hybridisierung
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GVHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host Disease)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IM	Imatinib
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Internationale Skala
ITT	Intention to Treat
k. A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
LOCF	Last Observation Carried Forward
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NI	Nilotinib
OAT	Orale Antikoagulans-Therapie
ODD	Orphan Drug Designation

Abkürzung	Bedeutung
OHR	Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PK	Pharmakokinetik
PWB	Physisches Wohlbefinden (Physical Well-being)
QT/ QTc	QT-Intervall/ Korrigiertes QT-Intervall
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
Src	Sarkom (Sarcoma)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
WBC	Leukozyten (White Blood Cells)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
zbAM	Zu bewertendes Arzneimittel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

FRAGESTELLUNG

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Bosutinib (Bosulif[®]) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).
- Ph⁺ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP erfolgte als Indikationserweiterung und befindet sich aktuell im Nutzenbewertungsverfahren.

Die Erstzulassung von Bosutinib – auf die sich das vorliegende Dossier bezieht – erfolgte mit einer Orphan Drug Designation (ODD) zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die Europäische Kommission erteilte diese Zulassung am 27. März 2013 basierend auf Daten einer *post hoc* definierten Subgruppe von Patienten aus einer einarmigen Phase-I/II-Studie (siehe Tabelle 4-1). Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung von Bosutinib hat Pfizer Limited die ODD am 15. März 2018 zurückgezogen. Infolgedessen erfolgte seitens des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) die Aufforderung, ein neues Dossier zur Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet einzureichen.

Der G-BA legte in einem Beratungsgespräch am 22. Juni 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-060) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet folgende Therapien fest:

- für Patienten in der CP
 - Patienten, die für Ponatinib infrage kommen: Ponatinib
 - Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen: Interferon alfa
- für Patienten in der AP und in der BK: Ponatinib.

Die zulassungsbegründende Studie für das vorliegende Anwendungsgebiet ist die Studie 3160A4-200-WW (B1871006; im Folgenden als 3160A4-200 bezeichnet). Hierbei handelt es sich um eine einarmige Phase-I/II-Studie, bei der die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib an Patienten in der CP, AP und BK untersucht wurde, die mindestens eine TKI-Therapie aufgrund von Unverträglichkeit und/ oder Resistenz abgebrochen hatten.

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden berücksichtigt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)
- Morbidität
 - Ansprechen auf die Therapie
 - Molekulares Ansprechen (gutes molekulares Ansprechen [MMR, Major Molecular Response])
 - Zytogenetisches Ansprechen (gutes zytogenetisches Ansprechen [MCyR, Major Cytogenetic Response] und komplettes zytogenetisches Ansprechen [CCyR, Complete Cytogenetic Response])
 - Hämatologisches Ansprechen (komplettes hämatologisches Ansprechen [CHR, Complete Hematologic Response] und hämatologisches Gesamtansprechen [OHR, Overall Hematologic Response])
 - Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free Survival)
 - Zeit bis zum Therapieversagen (TTF, Time to Treatment Failure)
 - Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)
 - Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE), einschließlich „häufiger“ SUE auf Systemorganklassen (SOC, System Organ Class)-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$
 - UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (schwere UE), einschließlich „häufiger“ schwerer UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$
 - Zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich „häufiger“ zum Therapieabbruch führender UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$

- „Häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 20 %

DATENQUELLEN

Als Datenquellen zur Identifizierung von randomisierten kontrollierten Studien (RCT, Randomized Controlled Trial) und von nicht randomisierten Studien für die Nutzenbewertung wurden firmeninterne Datenbanken der PFIZER PHARMA GmbH herangezogen sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage geforderten bibliografischen Datenbanken und Studienregistern durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche wurde über die Suchplattform OVID in den Datenbanken Cochrane, MEDLINE und EMBASE durchgeführt. Zur Darstellung der Studienlage wurde eine Recherche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, European Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund sowie im Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal durchgeführt.

EIN-/ AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR STUDIEN

Es wurde eine systematische Recherche nach RCT und nicht randomisierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Um Studien zu charakterisieren, die für die Beantwortung der Fragestellung geeignet sind, wurde nach RCT für direkte Vergleiche gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-2 selektiert. Es konnte keine RCT im Anwendungsgebiet identifiziert werden.

Des Weiteren wurde nach nicht randomisierten Studien im Anwendungsgebiet gesucht und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien in Tabelle 4-3 selektiert. Neben der Zulassungsstudie 3160A4-200 wurde auch noch die japanische Zulassungsstudie 3160A4-2203 (B1871007) identifiziert.

METHODEN ZUR BEWERTUNG DER AUSSAGEKRAFT DER NACHWEISE UND ZUR SYNTHESE VON ERGEBNISSEN

Die Bewertung der Aussagekraft der Ergebnisse der Studie 3160A4-200 erfolgt in Bezug auf methodische Qualität und Designaspekte der Studie sowohl endpunktübergreifend als auch endpunktspezifisch anhand der vorgegebenen Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials (Anhang 4-F). Darüber hinaus wird die Studie anhand des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements beschrieben und in einem Flow-Chart dargestellt (Anhang 4-E).

Die relevanten Ergebnisse der Studie 3160A4-200 zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und UE werden auf der Basis der Zulassungspopulation berichtet. Diese umfasst Erwachsene mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens

einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Es werden im vorliegenden Dossier keine Ergebnisse für Patienten der Studie 3160A4-200 berichtet, die nicht den Definitionen der Zulassungspopulation entsprechen (siehe Tabelle 4-1).

Die Studie 3160A4-2203 umfasst lediglich 3 Patienten, auf welche die Kriterien der Definition der Zulassungspopulation (siehe Tabelle 4-1) zutreffen. Ausgehend von der geringen Anzahl an relevanten Patienten kann davon ausgegangen werden, dass die entsprechenden Resultate keinen wesentlichen Einfluss auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung im Rahmen der einarmigen Evidenz haben. Aufgrund der durch die sehr geringe Fallzahl bedingten geringen Evidenz wird für die Studie 3160A4-2203 lediglich eine demografische Darstellung vorgenommen.

ERGEBNISSE ZUM MEDIZINISCHEN NUTZEN UND MEDIZINISCHEN ZUSATZNUTZEN

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.2.3.3 zusammengefasst. Die Ergebnisse beruhen auf der Zulassungspopulation der abgeschlossenen Studie 3160A4-200. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 2. Oktober 2015.

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Bei Studienende war nach über 6 Jahren Studienlaufzeit die Hälfte der Patienten der Zulassungspopulation verstorben. Die mediane Überlebenszeit [95 %-Konfidenzintervall (KI)] wird auf 47,2 [41,6; 60,8] Monate geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt nach 2 Jahren bei über 90 %, nach 5 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit noch 36,8 %.

Morbidität

Ansprechen auf die Therapie

Molekulares Ansprechen (MMR)

Ein MMR wurde von 11 Patienten der Zulassungspopulation (16,9 %) erreicht. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR [95 %-KI] wird auf 168,9 [49,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein MMR erreichten, betrug dessen Dauer im Median 212,9 Wochen.

Zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR)

Insgesamt erreichten 27 Patienten der Zulassungspopulation (40,9 %) ein MCyR und 22 Patienten (33,3 %) ein CCyR. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des CCyR [95 %-KI] wird auf 72,0 [24,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein CCyR erreichten, betrug die mediane Dauer des CCyR 36,0 Wochen.

Hämatologisches Ansprechen (CHR und OHR)

Ein CHR wurde von 34 Patienten der Zulassungspopulation (48,6 %) erreicht. Ein Patient erreichte ein OHR.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Insgesamt 26 Patienten der Zulassungspopulation (35,6 %) zeigten einen Progress oder verstarben. Das mediane PFS [95 %-KI] wird auf 54,6 [15,0; NE] Monate geschätzt. Nach 48 Wochen war die Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben, bei über 50 %.

Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)

Bei allen Patienten der Zulassungspopulation trat im Laufe der Studie ein Therapieversagen (Tod, Progress oder Therapieabbruch) auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wird auf 7,1 [3,9; 15,0] Monate geschätzt.

Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)

Lediglich 2 Patienten der Zulassungspopulation (3,8 %) erfuhren eine Transformation in die AP/ BK. Die mediane Ereigniszeit wurde demzufolge nicht erreicht.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Zu Baseline betrug der mediane Wert der EQ-5D VAS 70. Im weiteren Verlauf sind zunächst positive Veränderungen zu beobachten, nach längerer Beobachtungszeit und bei geringem Anteil an Patienten unter Beobachtung sind jedoch auch negative Abweichungen vom Wert zu Baseline zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu

Zu Baseline betrug der mediane Wert des FACT-Leu 127,47. Im weiteren Verlauf sind im Wesentlichen positive Veränderungen zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von meist unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen.

Unerwünschte Ereignisse (UE)

Als Übersicht werden im Folgenden für die Kategorie der SUE, der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und der zum Therapieabbruch führenden UE zunächst jeweils die Gesamtraten (ohne weitere Unterteilung auf SOC-Ebene) beschrieben. Im Anschluss hieran werden für diese 3 Einteilungen und für UE ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse jeweils die „häufigen“ Ereignisse auf SOC-Ebene präsentiert.

Gesamtrate der SUE, schweren UE und zum Therapieabbruch führenden UE

Im Laufe der Behandlungsdauer (Median 31 Wochen, Mittelwert 87 Wochen) zuzüglich 4 Wochen Nachbeobachtungszeit trat bei 54,8 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Schwere UE traten bei 82,2 % der Patienten auf. Weiter führten bei 27,4 % der Patienten UE zum Therapieabbruch.

„Häufige“ SUE

Es traten am häufigsten SUE der SOC „Herzerkrankungen“ auf; dies war bei 20,6 % der Patienten der Fall. SUE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 17,8 % der Patienten auf. Weitere häufigere SUE (Inzidenz von mehr als 5 %) auf SOC-Ebene waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“.

„Häufige“ schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Es traten am häufigsten schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf; dies war bei 46,6 % der Patienten der Fall. Schwere UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 23,3 % der Patienten auf; „Herzerkrankungen“ traten bei 21,9 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 5 % Inzidenz hinsichtlich schwerer UE waren „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

„Häufige“ zum Therapieabbruch führende UE

Bei mehr als 5 % der Patienten führten UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ und „Untersuchungen“ zum Therapieabbruch.

„Häufige“ UE

Am häufigsten traten UE jeglichen Grades der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (90,4 %). UE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Untersuchungen“ traten bei mehr als 50 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 20 % Inzidenz hinsichtlich jeglichen UE waren „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“,

„Augenerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

UE in der Gesamtschau

Zusammenfassend zeigte sich ein mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Bosutinib übereinstimmendes Ergebnis. Charakteristisch für Bosutinib sind vor allem gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhö aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), oder erhöhte Leberwerte (aus der SOC „Untersuchungen“). Diese Ereignisse sind meist transient und können durch vorübergehende Dosisreduktion, Therapieunterbrechung und/ oder die Verabreichung entsprechender Begleitmedikation gut kontrolliert werden.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUM ZUSATZNUTZEN UND ZUM THERAPEUTISCH BEDEUTSAMEN ZUSATZNUTZEN

Die Erstzulassung von Bosutinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenanntes „Orphan Drug“) erfolgte am 27. März 2013 anhand einer einarmigen Phase-I/II-Studie (3160A4-200). Im gleichen Jahr stellte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung für Bosutinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet fest. Am 23. April 2018 wurde Bosutinib auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zugelassen. Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung von Bosutinib wurde die ODD von Pfizer Limited zurückgezogen. Infolgedessen wurde die PFIZER PHARMA GmbH vom G-BA aufgefordert, ein neues Dossier zur Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet einzureichen.

Die Hauptevidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert weiterhin auf der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200. Hinzu kommt eine an japanischen Patienten durchgeführte, einarmige Phase-I/II-Studie (3160A4-2203), in die allerdings lediglich 3 Patienten aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen wurden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) ist der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren: Nach der Erstzulassung im Jahr 2013 forderte die EMA die Durchführung einer Phase-IV-Studie (BYOND) um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib an einer größeren Anzahl an Patienten in der Zulassungspopulation zu untersuchen. Gemäß den Vorgaben der EMA wird die Studie BYOND als einarmige Studie durchgeführt. Der finale Studienbericht der Studie BYOND wird voraussichtlich im Jahr 2022 fertiggestellt, nachdem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Fristverlängerung der Studie BYOND zugestimmt hat.

In der Folge basiert die Evidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich auf einarmigen Studien. Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA abzuleiten. Ein Zusatznutzen von Bosutinib im Anwendungsgebiet ist somit nicht belegt. Dennoch ist aus Sicht der PFIZER PHARMA

GmbH eine Einordnung der Ergebnisse im Kontext zu anderen Therapieoptionen möglich und wird folglich auch dargestellt, da in der Indikation chronische myeloische Leukämie (CML) die Kriterien zur Diagnose und Klassifizierung der Erkrankung sowie Kriterien für ein Therapieansprechen weitestgehend standardisiert sind. Die durch den G-BA und die deutschen bzw. internationalen Leitlinien anerkannten Endpunkte molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen sind somit als valide zu sehen. Als sogenannte „harte“ Endpunkte sind sie trotz der fehlenden Verblindung objektiv messbar. Gleiches gilt für die Endpunkte OS, PFS und Transformation in die AP/ BK. In der Studie wurde ein Zentrallabor zur Beurteilung der Patientendaten verwendet. Diese Parameter, insbesondere das MMR, sind bei Patienten mit CML gleichbedeutend mit der ursächlichen Bekämpfung der Erkrankung, und ein anhaltendes MMR ist ein Garant für eine anhaltende Krankheitsfreiheit. Die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib im Anwendungsgebiet ist somit durchaus möglich.

Für Patienten, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, steht neben Bosutinib nur noch der zielgerichtete TKI Ponatinib zur Verfügung. Ponatinib ist darüber hinaus auch für Patienten zugelassen, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt. Die Anwendung von Ponatinib kann allerdings das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) weist darauf hin, dass sowohl in der Zulassungsstudie von Ponatinib, als auch in einer vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie mit Ponatinib schwere arterielle Gefäßkomplikationen mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten beobachtet wurden. Dies ist von Bedeutung, da ca. 41,9 % der CML-Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen, die bei der Auswahl des TKI entsprechend berücksichtigt werden müssen, und kardiovaskuläre Komorbiditäten z. T. auch gegen den Einsatz von Nilotinib und/oder Dasatinib sprechen. Es ist somit damit zu rechnen, dass ein gewisser Anteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Therapie mit Ponatinib nicht infrage kommen wird.

Bosutinib kommt aus diesem Grund eine große Bedeutung für die Fortführung der TKI-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu – für viele Patienten ist Bosutinib die einzige verbleibende zielgerichtete Therapieoption, die laut deutschen und europäischen Leitlinien einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) oder einer Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen (z. B. Interferon alfa, Hydroxycarbamid, Chemotherapeutika) vorzuziehen ist. Ohne eine weitere wirksame Therapie haben diese Patienten keine langfristigen Überlebenschancen, da die verfügbaren unspezifischen bzw. immunmodulierenden Therapien meist den natürlichen Krankheitsverlauf der CML (d. h. die Progression von der CP bis in die BK) nur verlangsamen. Die alloHSZT, die als einzige Behandlung einen potenziell kurativen Effekt haben kann, ist aufgrund des hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos und der Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten, und sollte laut Leitlinien zudem

erst nach dem Ausschöpfen der Möglichkeiten einer TKI-Behandlung in Betracht gezogen werden.

Bosutinib ist ein wirksamer und allgemein gut verträglicher TKI, dessen Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist und der im Rahmen einer Zulassungserweiterung am 23. April 2018 nun auch für Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zur Verfügung steht. Bosutinib unterscheidet sich von den weiteren verfügbaren TKI im Anwendungsgebiet durch sein differenziertes Sicherheits- bzw. Nebenwirkungsprofil. Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden. Gemäß der Erfahrung aus dem klinischen Alltag sind erhöhte Lipase- und Leberwerte für die Patienten i. d. R. nicht direkt spürbar, da die Schwellenwerte für die leberassoziierten Laborwerte vergleichsweise niedrig und ohne Korrelation zur Symptomatik festgelegt wurden. Die unter Bosutinib auftretende Diarrhö kann durch die prophylaktische Gabe von Antidiarrhoika in den meisten Fällen gut beherrscht werden. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieses Ereignisses, oder aber auch vorbereitende Maßnahmen ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkung. In Hinblick auf die Schwere der Erkrankung und die äußerst limitierte Anzahl an weiteren, zielgerichteten Therapieoptionen sind diese Nebenwirkungen durchaus tolerabel.

Zusammenfassend stellt Bosutinib eine wirksame Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil dar, die es Patienten im Anwendungsgebiet ermöglicht weiterhin mit einer als Goldstandard geltenden, zielgerichteten Therapiemodalität behandelt zu werden und die Krankheitsprogression zu stoppen. Für viele Patienten stellt Bosutinib die letzte Therapiemöglichkeit dar, da eine Behandlung mit Ponatinib möglicherweise nicht infrage kommt und eine alloHSZT ggf. aufgrund fehlender Transplantabilität bzw. Spenderverfügbarkeit nicht möglich ist. Eine TKI-Therapie ist in allen Fällen einer Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen oder aber der alloHSZT vorzuziehen.

Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Bosutinib kein Zusatznutzen belegt werden.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Hintergrund

Bosutinib (Bosulif[®]) ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit [1]:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).
- Ph⁺ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Die Zulassung zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP erfolgte als Indikationserweiterung und ist Thema eines anderen aktuellen Bewertungsverfahrens.

Die Erstzulassung von Bosutinib – auf die sich das vorliegende Dossier bezieht – erfolgte zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die Europäische Kommission erteilte diese Zulassung

am 27. März 2013 basierend auf Daten einer *post hoc* definierten Subgruppe von Patienten aus einer einarmigen Phase-I/II-Studie.

Die Zulassung von Bosutinib zu diesem Zeitpunkt erfolgte als ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden mit einer ODD. Im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V erkannte der G-BA Bosutinib einen im Ausmaß nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu, befristete den Beschluss allerdings u. a. aufgrund der bedingten Zulassung durch die EMA [2]. Innerhalb der ursprünglich bis Oktober 2018 festgelegten Befristungsdauer wurde die ODD für Bosutinib nach der Indikationserweiterung für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP im März 2018 von Pfizer Limited zurückgezogen. Die PFIZER PHARMA GmbH wurde mit Erhalt eines Schreibens vom G-BA am 11. Juni 2018 dazu aufgefordert, für die Indikation „Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden“, für die beim erstmaligen Inverkehrbringen des Arzneimittels eine ODD vorlag, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Ausgehend von diesem Zeitpunkt ist ein Dossier zur Nutzenbewertung spätestens zum 15. September 2018 vorzulegen.

Fragestellung

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die Bewertung erfolgt gegenüber der vom G-BA benannten zVT anhand patientenrelevanter Endpunkte im Anwendungsgebiet.

Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine RCT zu Bosutinib vorliegen, erfolgt die Bewertung erneut auf der Basis der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200, für die ein neuer Datenschnitt vorliegt, sowie der ebenfalls einarmigen japanischen Studie 3160A4-2203 (B1871007). Diese Evidenz stellt für die gegebene Fragestellung die best verfügbare Evidenz dar.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellung sind wie folgt definiert:

Patientenpopulation

Die für die Nutzenbewertung relevante Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Bezogen auf die Gesamtpopulation der Zulassungsstudie 3160A4-200 stellt diese Population eine Teilpopulation dar. Die Kriterien zur Selektion von Patienten, die nach Imatinib-Versagen für eine weitere Behandlung mit Nilotinib und/ oder Dasatinib nicht infrage kommen, waren im Zulassungsverfahren vom CHMP vorgegeben worden und sind in Tabelle 4-1 dargestellt [3]. Analog zu den durch das CHMP festgelegten Abgrenzungskriterien für Dasatinib und Nilotinib wurden die Kriterien, bei denen eine weitere Behandlung mit Imatinib nicht geeignet ist, bestimmt und in Tabelle 4-1 dargestellt.

In der Ersteinreichung bezeichnete die PFIZER PHARMA GmbH diese Population als „Population, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht“. Zur Vereinfachung wird für die vorliegende Nutzenbewertung der Sprachgebrauch des G-BA aus der Nutzenbewertung im Jahr 2013 übernommen und die Population als „Zulassungspopulation“ bezeichnet. Für die ebenfalls relevante Studie 3160A4-2203 wird eine Selektion nach gleichen Kriterien vorgenommen.

Tabelle 4-1: Kriterien die gegen eine Therapie mit Imatinib, Dasatinib und/ oder Nilotinib sprechen (Abgrenzung der Zielpopulation)

TKI	Mutation	Risikofaktoren
Imatinib	Y253, E255, F359	Myelosuppression, Infektionen, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleuraerguss, Lungenödem, Aszites, oberflächliche Ödeme), Muskel- und Skelettschmerzen, rheumatoide Arthritis, chronische Knochen- und Gelenkerkrankungen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Perikarditis
Dasatinib	E255, F317	Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hypertonie (Grad 3 oder 4), Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Dysfunktion, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, respiratorische Erkrankung
Nilotinib	Y253, E255, F359	Koronarverschluss, Koronarstent, arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, gestörte Glukosetoleranz, Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes, Pankreatitis
Quellen: [3-5] TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Bosutinib. Abweichend von der Erstlinientherapie der Ph⁺ CML in der CP, bei der Bosutinib in einer Dosierung von 400 mg 1 x täglich gegeben wird, ist die Gabe von Bosutinib ab der Zweitlinie der CP und den fortgeschrittenen Phasen in einer Dosierung von 500 mg 1 x täglich vorgesehen [1]. Die Bewertung von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt gemäß den Dosierungsvorgaben der Fachinformation für die genannte Indikation, also 500 mg 1 x täglich.

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Beratungsgespräch vom 22. Juni 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-060) eine nach Erkrankungsphase (CP, AP und BK) und Eignung für eine Behandlung mit Ponatinib differenzierte Vergleichstherapie fest:

- für Patienten in der CP

- Patienten, die für Ponatinib infrage kommen: Ponatinib
 - Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen: Interferon alfa
- für Patienten in der AP und in der BK: Ponatinib.

Die PFIZER PHARMA GmbH folgt der Festlegung des G-BA grundsätzlich, nimmt jedoch keine Differenzierung der Studienpopulationen nach Eignung für eine Behandlung mit Ponatinib vor. Ob ein Patient im Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Ponatinib infrage kommt, ist aufgrund der unklaren Trennschärfe eine Entscheidung, die patientenindividuell vom behandelnden Arzt getroffen werden muss, da hierfür keine festgelegten Kriterien existieren. Weiterhin ist nicht zu erwarten, dass sich im Rahmen einarmiger Evidenz Unterschiede zwischen den Subpopulationen in der CP der Studie 3160A4-200 in Anbetracht der geringen Fallzahlen der Zulassungspopulation zeigen lassen. Dargestellt werden die Ergebnisse der gesamten Zulassungspopulation unberücksichtigt der Differenzierung durch die Festlegung der zVT. In Subgruppenbetrachtungen werden Ergebnisse getrennt nach Erkrankungsphase und Therapielinie, jedoch nicht nach Eignung für Ponatinib präsentiert.

Endpunkte

Für die Nutzenbewertung werden Ergebnisse zu Endpunkten herangezogen, die anerkannte, patientenrelevante Therapieziele im Anwendungsgebiet abbilden. Diese umfassen Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zur Arzneimittelsicherheit.

Betrachtete Studientypen

In Ermangelung vergleichender Studien zu Bosutinib im Anwendungsgebiet muss die Nutzenbewertung erneut auf der Basis einarmiger Studien durchgeführt werden.

Ein dramatischer Effekt kann auf Basis der vorliegenden Evidenz ausgeschlossen werden, da ein relatives Risiko oberhalb (bzw. unterhalb) der Grenzen rechnerisch nicht möglich oder unrealistisch ist [6].

Im Falle des Gesamtüberlebens ist ein relatives Risiko $\leq 0,1$ auf Basis der vorliegenden Daten rechnerisch nicht möglich:

In der Zulassungsstudie liegen für die Zulassungspopulation 37 Tode bei 73 Patienten vor, was einem Anteil Verstorbener von 50,68 % entspricht. Selbst bei einem Anteil von 99 % Verstorbener in einer Vergleichsmedikation (z. B. 99 Tode bei 100 Patienten), beträgt das relative Risiko ca. 0,51. Bei dem (unwahrscheinlichen) Fall von einem Anteil von 100 % Verstorbener ist das relative Risiko ebenfalls bei ca. 0,51. Daneben wäre eine so hohe Sterberate bei der Vergleichsmedikation sehr unwahrscheinlich: Bei Ponatinib waren 72 Patienten von insgesamt 412 Patienten in der CML verstorben, was einem Anteil Verstorbener von 17,5 % entspricht [7].

Dabei muss berücksichtigt werden, dass für Bosutinib nur die Zulassungspopulation betrachtet wurde, welche alle vorbehandelten CML-Patienten einschließt, für die Imatinib, Nilotinib und Dasatinib keine Behandlungsoption sind. Diese Unterteilung der Patienten wurde in der Studie zu Ponatinib nicht vorgenommen, sodass die zwei Populationen nicht vergleichbar sind.

Zusammenfassend kann hier aber ein dramatischer Effekt auf Basis der vorliegenden Daten zu Bosutinib ausgeschlossen werden.

Für die Endpunkte des Ansprechens (MCyR und CCyR) ist dies übertragbar. Auch hier ist ein relatives Risiko $\leq 0,1$ rechnerisch nicht möglich.

Daher wird auch keine systematische Literaturrecherche zu Studien der Vergleichstherapien durchgeführt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Es wird eine systematische Recherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt. Die Selektionskriterien sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung (RCT)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	A1 Abweichende Population	Die Patientenpopulation soll dem für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet von Bosutinib entsprechen.
Intervention	E2 Behandlung mit Bosutinib gemäß Fachinformation (Dosierung 500 mg 1 x täglich für die relevante Patientenpopulation)	A2 Keine Behandlung mit Bosutinib oder von der Fachinformation abweichende Behandlung mit Bosutinib	Das zu bewertende Arzneimittel ist gemäß gültiger Zulassung anzuwenden.
Vergleichstherapie	E3 CP: – Ponatinib kommt infrage: Ponatinib – Ponatinib kommt nicht infrage: Interferon alfa AP und BK: Ponatinib	A3 Andere Vergleichstherapie	Die zVT wurde vom G-BA festgelegt (Abschnitt 4.2.1).
Endpunkte	E4 Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2)	A4 Keine Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte	Um den Zusatznutzen bewerten zu können, ist das Vorliegen patientenrelevanter Endpunkte notwendig.
Studientypen	E5 RCT	A5 Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	RCT gelten als die Studien mit der höchsten Ergebnissicherheit.
Studiendauer	E6 Keine Einschränkung	A6 Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.
Publikationstyp	E7 Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt	A7 Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts)	Publikationen mit zu geringer Qualität zur verlässlichen Bewertung von Methodik oder Ergebnissen sollen nicht einbezogen werden.
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CP: Chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie			

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung (nicht randomisierte Studien)

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	A1 Abweichende Population	Die Patientenpopulation soll dem für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet von Bosutinib entsprechen.
Intervention	E2 Behandlung mit Bosutinib gemäß Fachinformation (Dosierung 500 mg 1 x täglich für die relevante Patientenpopulation)	A2 Keine Behandlung mit Bosutinib oder von der Fachinformation abweichende Behandlung mit Bosutinib	Das zu bewertende Arzneimittel ist gemäß gültiger Zulassung anzuwenden.
Vergleichstherapie	(Keine Einschränkungen)	(Keine Einschränkungen)	-
Endpunkte	E4 Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2)	A4 Keine Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte	Um den Zusatznutzen bewerten zu können, ist das Vorliegen patientenrelevanter Endpunkte notwendig.
Studientypen	E5 Nicht randomisierte, interventionelle, prospektive Studien	A5 Andere Studientypen (Retrospektive Studien, Beobachtungsstudien, Nicht interventionelle Studien, Fall-Kontroll-Studien, Kohortenstudien, Einzelfallberichte)	-
Studiendauer	E6 Keine Einschränkung	A6 Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.
Publikationstyp	E7 Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag, der den Kriterien des CONSORT- oder TREND-Statements genügt	A7 Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts)	Publikationen mit zu geringer Qualität zur verlässlichen Bewertung von Methodik oder Ergebnissen sollen nicht einbezogen werden.
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CP: Chronische Phase; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die systematische bibliografische Literaturrecherche wird über die Suchplattform OVID® in den Datenbanken Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials), EMBASE und MEDLINE durchgeführt.

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der Dossievorlage empfohlene Wong-Filter verwendet [8]. Sollte eine Suche nach nicht randomisierten Studien durchgeführt werden, entfällt dieser Schritt und es werden zusätzliche Cochrane-Datenbanken durchsucht. Die an die jeweilige Datenbank angepassten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Es werden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU-CTR, ICTRP Search Portal und PharmNet.Bund nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchsucht. Die Suche wird mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die durch die bibliografische Literaturrecherche und durch die Suche in Studienregistern identifizierten Studien werden anhand ihres Titels, der Registereinträge bzw. ihres Abstracts von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz für den Einschluss in die vorliegende Bewertung beurteilt (siehe Selektionskriterien in Abschnitt 4.2.2).

Potenziell relevante Publikationen und Registereinträge werden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft und bei Relevanz für die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diskrepanzen in der Einschätzung der beiden Reviewer werden durch Diskussion und gegebenenfalls Einbeziehung einer dritten Person aufgelöst. Publikationen und Registereinträge, die beide Reviewer als nicht relevant erachten, werden nicht in die Bewertung eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossievorlage mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F sowohl anhand der Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene als auch anhand von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Die Bewertung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienprotokollen und Studienberichten. Generell erschwert das Fehlen einer Kontrollgruppe die Bewertung anhand der Vorgaben aus Anhang 4-F und führt per se zu einer Herabstufung bei der Bewertung der Aussagekraft.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zVT wird in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend beschrieben.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Design und Methodik der eingeschlossenen Studien wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements in Anhang 4-E beschrieben, soweit die betrachteten Items auf einarmige Studien zutreffen. Kriterien, die nicht zutreffen (z. B. bezüglich der Randomisierung), werden als nicht zutreffend gekennzeichnet. Die Beschreibung des Patientenflusses erfolgte ebenfalls gemäß dem CONSORT-Flow-Chart. Designcharakteristika der eingeschlossenen Studien (Population, Intervention, Ort und Dauer der Durchführung,

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

primärer Endpunkt, patientenrelevante sekundäre Endpunkte) wurden in Tabellenform dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Charakterisierung der Studienpopulation

In beiden identifizierten Studien entspricht jeweils nur ein Teil der Patienten der zugelassenen Population. Eine Charakterisierung der Population erfolgt ausschließlich für diese Zulassungspopulation; die folgenden demographischen und krankheitsspezifischen Merkmale werden zur Beschreibung herangezogen:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Geographische Region
- Phase der CML (CP, AP, BK)
- Zeit von CML-Diagnose bis Behandlungsbeginn
- Therapielinie (nur für die Patienten in der CP)
- Imatinib-Intoleranz/ Imatinib-Resistenz

- Vorherige Dasatinib- bzw. Nilotinib-Therapie
- Dauer der vorangegangenen Imatinib-, Dasatinib- und Nilotinib-Behandlung
- Vorherige Interferon-Therapie
- Vorherige Stammzelltransplantation

Darüber hinaus werden Angaben zur Therapiedauer gemacht.

Datenschnitte, Auswertungszeitpunkte und Analysepopulationen

Datenschnitte/ Auswertungszeitpunkte

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Auswertungen basieren jeweils auf dem finalen und damit auch letzten verfügbaren Datenschnitt. Dies ist für die Studie 3160A4-200 der 2. Oktober 2015. Dieser Datenschnitt enthält über die in der Ersteinreichung (je nach Endpunkt Datenschnitt 28. März 2011 oder 15. Februar 2012) hinausgehende Informationen und lässt eine dem aktuellen Stand entsprechende Bewertung zu. Für die Studie 3160A4-2203 ist der verwendete finale Datenschnitt der 27. April 2013.

Analysepopulationen

In beiden identifizierten Studien entspricht nur ein Teil der Patienten der zugelassenen Population. Die Ergebnisse der Studien werden für diese Patienten dargestellt und diese gemäß Zulassung behandelten Patienten im Weiteren als Zulassungspopulation bezeichnet.

OS und PFS werden in der vorliegenden Nutzenbewertung auf der Basis der All-treated-Population berichtet. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Alle weiteren Endpunkte erfordern einen validen Messwert zu Beginn der Studie, diese werden auf Basis der Evaluable-Population berichtet. Diese umfasst alle Patienten mit einem validen Messwert zu Beginn der Studie.

Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung auf der Basis der Safety-Population berichtet. Diese entspricht der All-treated-Population.

Darstellung der Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte einschließlich der Beschreibung der Operationalisierung und des Verzerrungspotenzials erfolgt in Abschnitt 4.3.1.3.1. Berücksichtigt werden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Mortalität:
 - OS
- Morbidität
 - Ansprechen auf die Therapie
 - Molekulares Ansprechen (MMR)

- Zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR)
- Hämatologisches Ansprechen (CHR und OHR)
- PFS
- TTF
- Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu
- Unerwünschte Ereignisse
 - SUE, einschließlich „häufiger“ SUE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (schwere UE), einschließlich „häufiger“ schwerer UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$
 - Zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich „häufiger“ zum Therapieabbruch führender UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$
 - „Häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 20\%$

Die aufgeführten Endpunkte weisen zwangsläufig Überschneidungen auf. Dies gilt insbesondere für die Endpunkte OS und PFS, die Endpunkte PFS und Transformation in die AP/ BK sowie für die 3 Aspekte der Krankheitsaktivität hämatologisches Ansprechen, zytogenetisches Ansprechen und molekulares Ansprechen.

Für die Bewertung werden die Endpunkte OS, molekulares und zytogenetisches Ansprechen, Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK), die patientenberichtete Morbidität (Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS), die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemäß FACT-Leu) sowie UE als patientenrelevante Endpunkte dargestellt. Die Endpunkte hämatologisches Ansprechen, PFS und TTF werden ergänzend dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse

einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für die Nutzenbewertung von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen ausschließlich einarmige Studien vor. Diese sind für eine Meta-Analyse nicht geeignet. Im Rahmen der einarmigen Evidenz ist der mögliche Einfluss der Studie 3160A4-2203 auf das Gesamtergebnis der Nutzenbewertung als sehr gering einzuschätzen. Grund hierfür ist die geringe Anzahl an Patienten in der Zulassungspopulation (3 Patienten). Ausgehend von der geringen Anzahl an relevanten Patienten in der Studie 3160A4-2203 kann daher mit hoher

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass die entsprechenden Resultate keinen wesentlichen Einfluss auf das Gesamtergebnis haben. Eine Zusammenfassung der Einzelstudien erscheint somit nicht sinnvoll. Auf eine Beschreibung der Methodik für Meta-Analysen wird daher verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionsen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Entsprechend den Vorgaben des G-BA und der Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstest untersucht werden. Interaktionstests sind allerdings im Rahmen nicht kontrollierter Studien nicht möglich. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt (Unterschied zwischen zwei Therapiegruppen) zwischen den Subgruppen unterscheidet. Bei einer einarmigen Therapiestudie ist eine Differenzierung zwischen einer potenziellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedlicher Basisrisiken nicht möglich. Dies ist bei der Beurteilung zu berücksichtigen. Eine Konstanz der Resultate über Subgruppen hinsichtlich prognostischer Faktoren hinweg ist allerdings positiv zu werten.

Für die Zulassungspopulation beider Studien werden folgende Subgruppen betrachtet:

- Alter
 - Alter < 65 Jahre
 - Alter ≥ 65 Jahre
- Geschlecht
 - Weiblich
 - Männlich
- Region
 - Region 1: USA, Kanada und Westeuropa
 - Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika
 - Region 3: Übrige Regionen
- Erkrankungsphase/ Therapielinie

- Patienten in der CP, Zweitlinientherapie
- Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie
- Patienten in der AP
- Patienten in der BK

Der für die Kategorisierung des Merkmals Alter gewählte Trennpunkt entspricht mit 65 Jahren einem in klinischen Studien häufig verwendeten Wert, der als sinnvoll erachtet wird, um Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten zu untersuchen [9].

Für Region wurde die Kategorisierung wie im Dossier zur Erstlinienbehandlung mit Bosutinib verwendet. Die so gebildeten Kategorien umfassen jeweils Länder mit ähnlichem Versorgungsstandard.

Subgruppen werden gemäß IQWiG-Methodik dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [6]. Abweichend hiervon werden, aufgrund ihrer therapeutischen Relevanz, Ergebnisse für die Subgruppen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie immer dargestellt, unabhängig von der Fall- oder Ereigniszahl. Dies liegt darin begründet, dass diese Subgruppen Teilpopulationen abbilden, für die zum Teil unterschiedliche Therapieziele verfolgt werden und für die somit heterogene Behandlungseffekte zu erwarten sind.

Für die ergänzend dargestellten Endpunkte hämatologisches Ansprechen (CHR und OHR), PFS und TTF liegen keine Subgruppenergebnisse vor.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

„Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Daher wird auf eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche verzichtet.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Keine RCT identifiziert					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-4 haben den Stand vom 05.06.2018. Es konnte im Anwendungsgebiet von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, keine RCT identifiziert werden.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

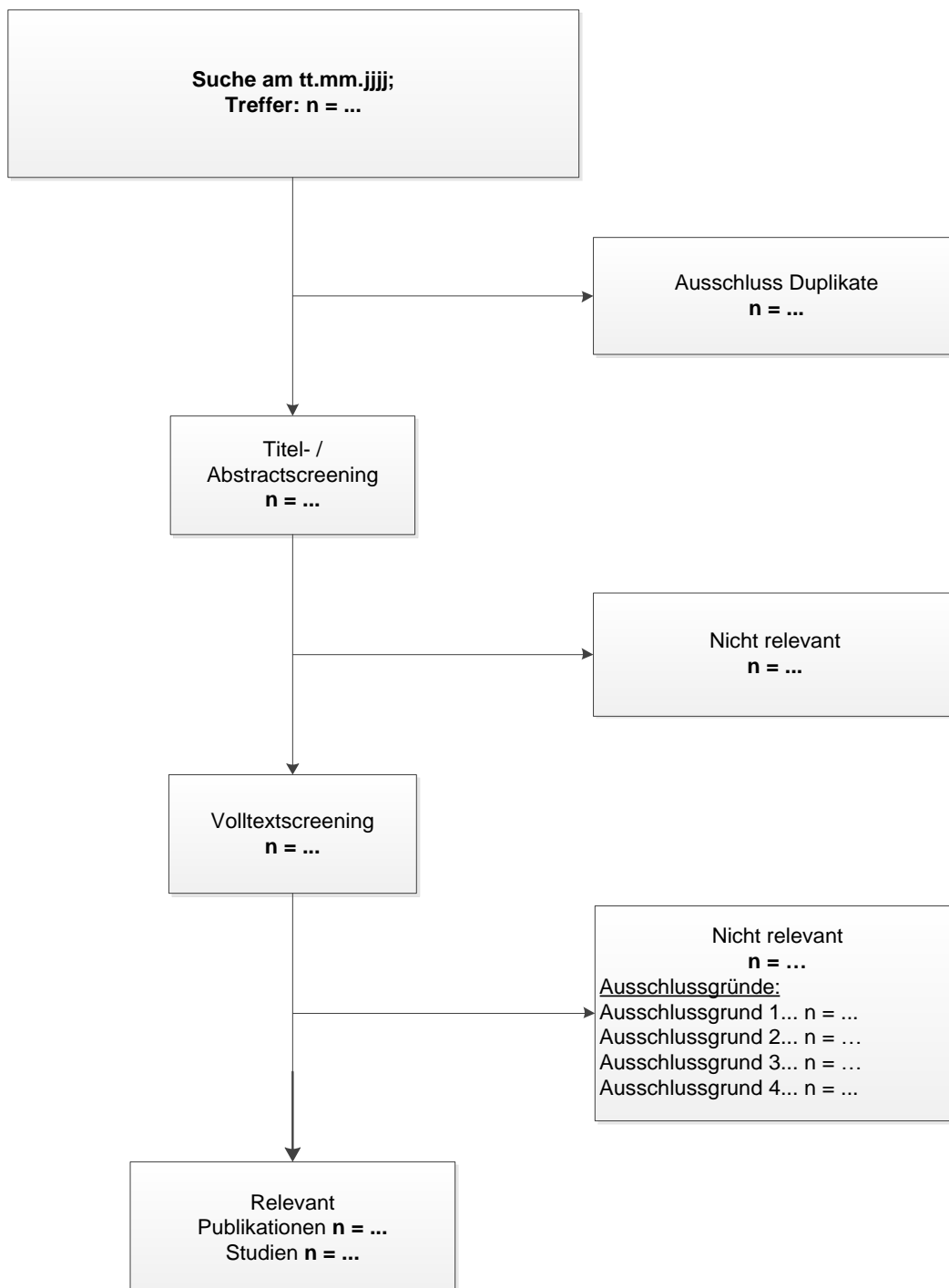
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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



Die bibliografische Literaturrecherche fand am 05.06.2018 statt und erzielte insgesamt 225 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 58$) wurden Titel und Abstract der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-2 gesichtet.

Eine potenziell relevante Publikation wurde im Volltext betrachtet, wurde jedoch ausgeschlossen.

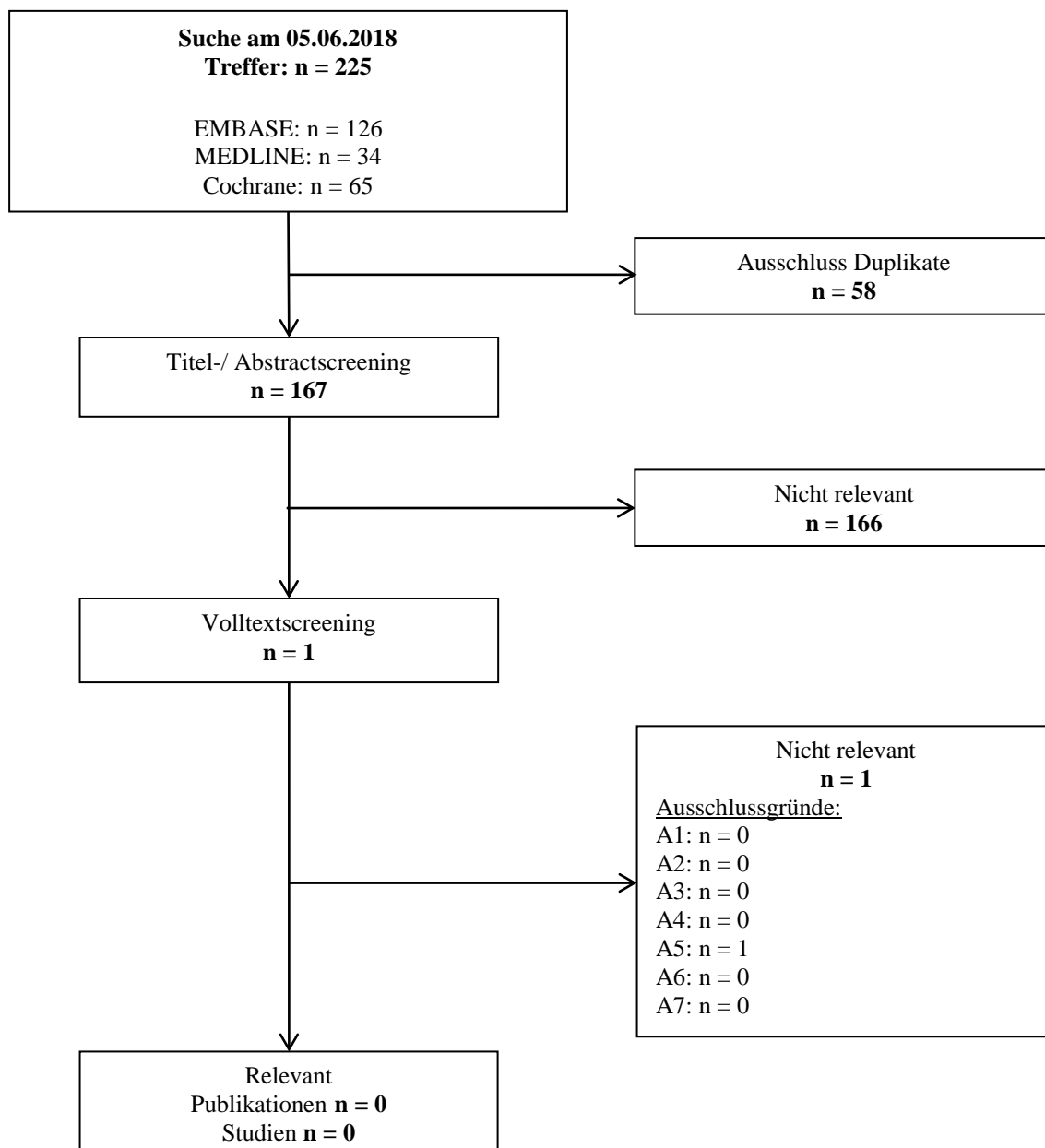


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-6 haben den Stand vom 05.06.2018. In der Studienregistersuche konnte im Anwendungsgebiet von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, keine RCT identifiziert werden.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien

einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
Nicht zu-treffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zu-treffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-20: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung

(einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-21: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind,*

aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-24: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3160A4-200-WW (B1871006)	Ja	Ja	Abgeschlossen	9 Jahre	Bosutinib
3160A4-2203 (B1871007)	Nein	Ja	Abgeschlossen	8 Jahre	Bosutinib
B1871039 ^a	Nein	Ja	Laufend	Ca. 7 Jahre	Bosutinib
B1871040	Nein	Ja	Laufend	Ca. 7 Jahre	Bosutinib

a: Bei der Studie B1871039 (BYOND) handelt es sich um eine von der EMA geforderte, einarmige Phase-IV-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib an einer größeren Anzahl an Patienten in der Zulassungspopulation untersucht. Der finale Studienbericht wird voraussichtlich im Jahr 2022 fertiggestellt, nachdem das CHMP der Fristverlängerung der Studie BYOND zugestimmt hat [10, 11]. Derzeit liegen noch keine Studienergebnisse vor.
CHMP: Committee for Medicinal Products for Human Use; EMA: Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-24 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-24 haben den Stand vom 05.06.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-24 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
B1871039	A7: Publikationstyp falsch ^a
B1871040	A7: Publikationstyp falsch ^a
a: Es liegen noch keine Studienergebnisse vor.	

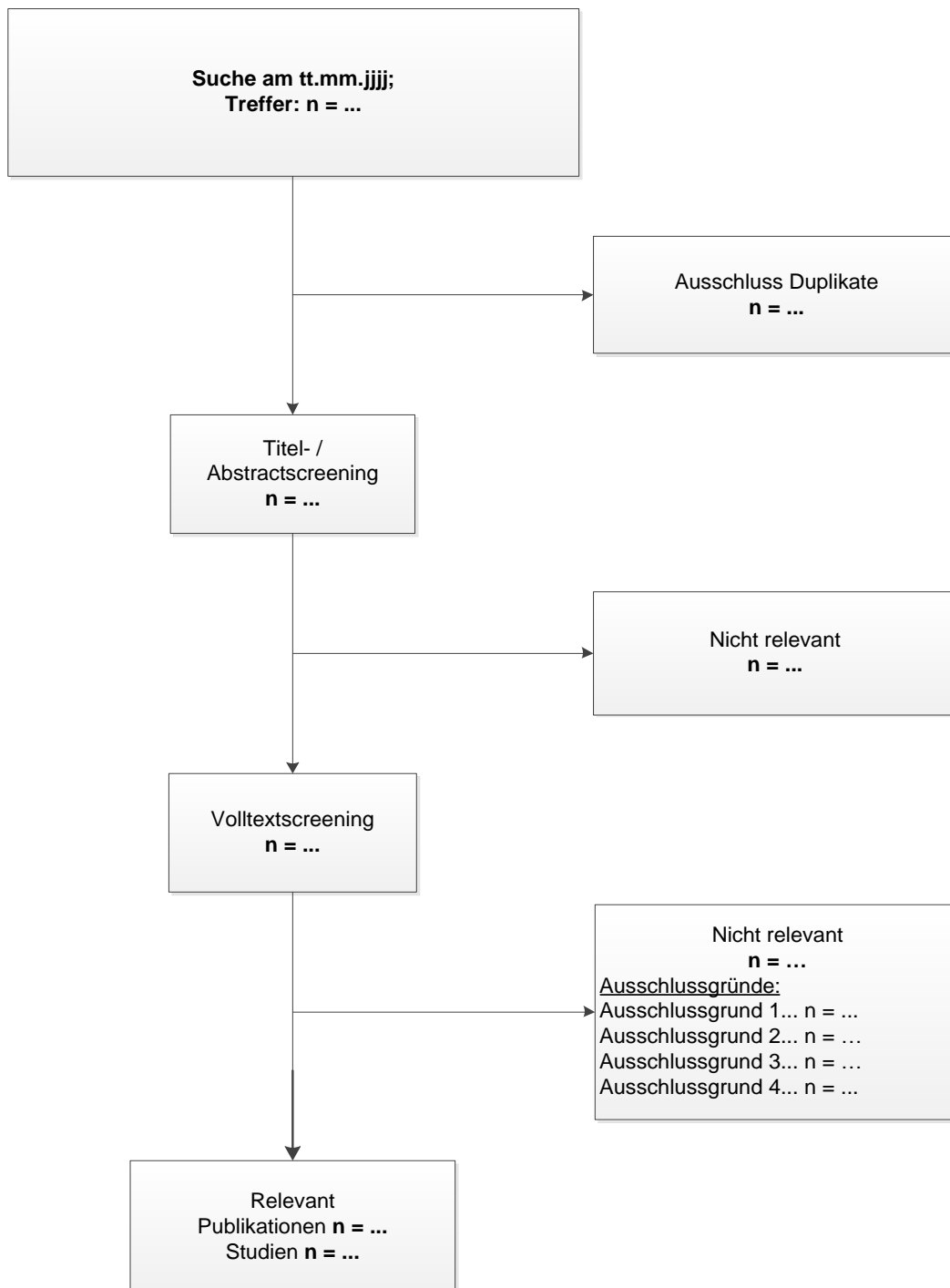
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

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



Die bibliografische Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen fand am 05.06.2018 statt und erzielte insgesamt 1.710 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n=281) wurden Titel und Abstract der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-3 gesichtet.

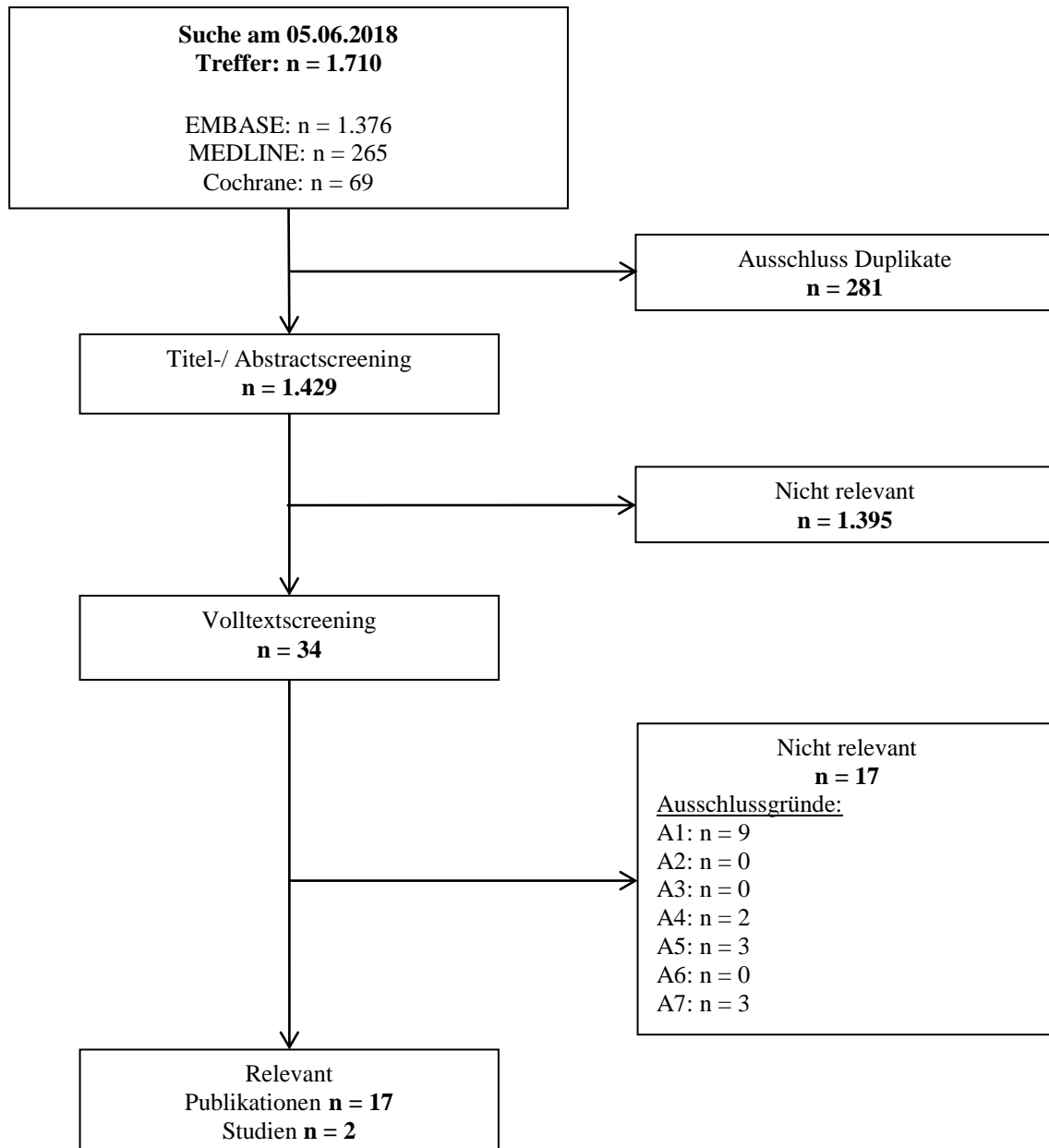


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Insgesamt 34 potenziell relevante Publikationen wurden gesichtet und im Volltext betrachtet. Davon wurden 17 Publikationen ausgeschlossen und 17 Publikationen als relevant eingestuft. Bei den relevanten Publikationen handelt es sich um 15 Publikationen der Zulassungsstudie 3160A4-200-WW (B1871006) [12-26] und um 2 Publikationen zur Studie 3160A4-2203 (B1871007) [27, 28].

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-24) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-26: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
3160A4-200-WW (B1871006)	ClinicalTrials.gov [29] WHO ICTRP [30, 31] EU-CTR [32] PharmNet.Bund [33]	Ja	Ja	Abgeschlossen
3160A4-2203 (B1871007)	ClinicalTrials.gov [34] WHO ICTRP [35]	Ja	Ja	Abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; WHO-ICTRP: World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-26 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in der Tabelle 4-26 haben den Stand vom 05.06.2018.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien

(exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-27: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
3160A4-200-WW (B1871006)	Ja	Ja	Nein	Ja [36]	Ja [29-33]	Ja [12-26]
3160A4-2203 (B1871007)	Nein	Ja	Nein	Ja [37]	Ja [34, 35]	Ja [27, 28]

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
3160A4-200	Offen, nicht kontrolliert, multizentrisch	<p><u>Teil 1:</u> Erwachsene mit bestätigter Ph⁺ CML, die resistent/ refraktär gegenüber Imatinib sind (Dosierung ≥ 600 mg)</p> <p><u>Teil 2:</u> Erwachsene mit bestätigter Ph⁺ CML oder Ph⁺ ALL jeder Phase, die eine Imatinib-Resistenz (Dosierung ≥ 600 mg) oder Imatinib-Intoleranz (jegliche Dosis) aufwiesen</p>	<p><u>Teil 1:</u> N = 18</p> <p><u>Teil2:</u> <u>CP-CML</u> <u>Zweitlinie:</u> N = 288</p> <p>Imatinib-Resistenz (n = 200)</p> <p>Imatinib-Intoleranz (n = 88)</p> <p><u>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie:</u> N = 118</p> <p>Imatinib + NI +/- oder D^a (n = 4)</p> <p>Imatinib + D-Resistent (n = 37)</p> <p>Imatinib + D-Intolerant (n = 50)</p> <p>Imatinib + NI-Resistent Resistenz (n = 27)</p> <p><u>Fortgeschrittene Phasen:</u></p>	<p><u>Teil 1</u> Dosis-Eskalation:beendet</p> <p><u>Teil 2:</u> Screening: 4 Wochen Behandlung/ Nachbeobachtung: bis zu 9 Jahren</p>	<p>International</p> <p><u>Regionen:</u> Nordamerika, EU, Osteuropa, Afrika und Asien. Die 5 Länder mit den meisten eingeschlossenen Patienten waren: USA (147), Russland (66), Italien (53), China (43) und Deutschland (39)</p> <p><u>Weitere Länder:</u> Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Finnland, Indien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Österreich, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Ungarn, Großbritannien</p> <p>01/2006 – 08/2015</p>	<p><u>Teil 2:</u> <u>Primärer Endpunkt:</u> – Gemäß SAP: Rate des MCyR zu Woche 24 bei Imatinib-resistenten Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten (CP-CML Zweitlinientherapie)</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> – MCyR bei Imatinib-resistenten Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten und mindestens 24 Wochen mit Bosutinib behandelt wurden bzw. vorher ein MCyR erreichten (kumulatives Ansprechen)</p> <p>– Kumulative MCyR-Rate (Dasatinib/ Nilotinib-resistente Ph⁺ CML-Patienten in der CP, mit vorherigem Imatinib-Versagen) nach 24 Wochen (CP-CML Dritt/Viertlinientherapie)</p> <p>– Kumulative MCyR-Rate (CML-Patienten in der AP/ BK) nach 24 Wochen (AP/ BK-CML)</p>

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			N = 164 AP-CML (n = 76) BK-CML (n = 64) ALL (n = 24)			<ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zum und Dauer des MCyR (Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten; resistant/ intolerant) – Kumulative CHR (CP-CML Zweitlinie, CP-CML Dritt-/ Viertlinie, AP/ BK-CML) – OHR für Imatinib-resistente Ph⁺ CML-Patienten in der AP/ BK – Gesamt- und progressionsfreies Überleben – Unerwünschte Ereignisse <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Molekulares Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten mit CCyR als bislang bestes Ansprechen – Zytogenetisches Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten, die als bestes Ansprechen bislang nur ein CHR hatten – Transformation in die AP/ BK – Dauer des MMR (CP-CML Zweitlinientherapie), MCyR (CP-CML Dritt-/ Viertlinientherapie) bzw. des OHR (AP/ BK-CML) – Gesundheitsbezogene

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Lebensqualität
3160A4-2203	Offen, nicht kontrolliert, multizentrisch	Patienten mit Ph ⁺ CML, die in der Vergangenheit Resistenzen bzw. Intoleranzen gegen Imatinib aufwiesen.	<p><u>Teil 1:</u> N = 17</p> <p><u>Teil2:</u> <u>CP-CML</u> <u>Zweitlinie:</u> N = 35 <u>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie:</u> N = 11</p>	<p><u>Teil 1</u> Dosis-Eskalation:beendet</p> <p><u>Teil 2:</u> Screening: 4 Wochen Behandlung/ Nachbeobachtung: bis zu 8 Jahren</p>	Japan 12/2007 – 3/2013	<p><u>Teil 2:</u> <u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des guten zytogenetischen Ansprechens <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zum und Dauer des MCyR bei Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren – Zeit bis zum und Dauer des CHR bei Imatinib-resistenten und Imatinib-intoleranten Patienten – MCyR Rate bei Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren sowie darauf folgend resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren. – Zeit bis zum und Dauer des MCyR bei Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren sowie darauf folgend resistent/ refraktär oder

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<p>intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Gesamt- und progressionsfreies Überleben (Raten nach 1 Jahr bzw. 2 Jahren) – CHR bei Ph⁺ CML-Patienten in der AP/ BK – OHR bei Ph⁺ CML-Patienten in der AP/ BK, die resistent/refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren sowie darauf folgend resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren. – Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Bosutinib – Untersuchung von PK-Parametern <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Molekulares Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten mit CCyR als bislang bestes Ansprechen – Zytogenetisches Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten, die als bestes Ansprechen bislang nur ein CHR hatten

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>a: Drei Probanden in dieser Gruppe wiesen eine Resistenz/ Intoleranz gegenüber allen drei TKI (Imatinib, Nilotinib und Dasatinib) auf. Ein Patient erhielt kein Dasatinib, war aber resistent gegen Nilotinib.</p>						
<p>ALL: Akute lymphatische Leukämie; AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; D: Dasatinib; EU: Europäische Union; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); MMR: Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); NI: Nilotinib; OHR: Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response); Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; PK: Pharmakokinetik; SAP: Statistischer Analyseplan; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>						

Tabelle 4-29: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bosutinib	Dosisanpassung
3160A4-200	<p>Teil 1: Dosis-Eskalation mit Startdosis von 400 mg (400 mg, 500 mg, 600 mg) täglich, oral</p> <p>Teil 2: 500 mg täglich, orale Gabe</p> <p>mit Wasser und einer Mahlzeit</p>	<p>Im ersten Teil der Behandlung erhielten die Patienten 400, 500 und 600 mg des Arzneimittels, 1 x täglich.</p> <p>Die Dosis für den zweiten Teil war 500 mg 1 x täglich. Eine tolerabilitätsadaptierte (keine Arzneimittelwirkungen vom Grad 3 oder höher) Dosiserhöhung auf 600 mg 1 x täglich war bei mangelnder Wirksamkeit möglich. Bei Toxizität konnte die Dosis in 100 mg-Schritten bis zu einer minimalen Dosis von 300 mg angepasst werden.</p>
3160A4-2203	<p>Teil 1: Dosis-Eskalation mit Startdosis von 400 mg (400 mg, 500 mg, 600 mg) täglich, oral</p> <p>Teil 2: 500 mg täglich, orale Gabe</p> <p>mit Wasser und einer Mahlzeit</p>	<p>Im ersten Teil der Behandlung erhielten die Patienten 400, 500 und 600 mg des Arzneimittels, 1 x täglich.</p> <p>Die Dosis für den zweiten Teil war 500 mg 1 x täglich. Eine tolerabilitätsadaptierte (keine Arzneimittelwirkungen vom Grad 3 oder höher) Dosiserhöhung auf 600 mg 1 x täglich war bei mangelnder Wirksamkeit möglich. Bei Toxizität konnte die Dosis in 100 mg-Schritten bis zu einer minimalen Dosis von 300 mg angepasst werden.</p>

Die Studienpopulation der Studie 3160A4-200 umfasst mehrere Patientenkohorten, die abhängig von der Anzahl der TKI in der Vorbehandlung und vom Grund des TKI-Therapieversagens differenziert wurden. Es wurden Patienten in der CP der CML eingeschlossen, die bislang ausschließlich mit Imatinib vorbehandelt waren, neben solchen, die bereits mit mehreren TKI (einschließlich Imatinib) vorbehandelt waren. Darüber hinaus wurden Patienten mit fortgeschrittenen Leukämien eingeschlossen, die wiederum eine Vorbehandlung mit Imatinib oder mehreren TKI (einschließlich Imatinib) erhalten hatten. Die Studienpopulation der Studie 3160A4-2203 umfasst 3 Patientenkohorten, die abhängig von der Anzahl der TKI in der Vorbehandlung und in der Zweitlinie auch nach Phase der Erkrankung differenziert wurden.

Die Beschreibung der Kohorten beider Studien erfolgt in Tabelle 4-72 und Tabelle 4-74 in Anhang 4-E. Für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib wurden in Anlehnung an die Betrachtungen im Zulassungsverfahren alle Kohorten zusammengefasst und diejenigen Patienten betrachtet, die gemäß Zulassung im vorliegenden

Anwendungsgebiet eingeschlossen wurden. Diese Patienten werden im Weiteren als Zulassungspopulation bezeichnet.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Zulassungspopulation der Studien 3160A4-200 und 3160A4-2203 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73	Studie 3160A4-2203 Zulassungspopulation N = 3
Alter (Jahre)		
Fehlende Angabe n (%)	0	0
Mittel (SD)	56,37 (15,18)	66,67 (5,03)
Median	57,00	66,00
Min; Max	19,00; 83,00	62,00; 72,00
Alter, n (%)		
< 65 Jahre	49 (67,1)	1 (33,3)
≥ 65 Jahre	24 (32,9)	2 (66,7)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	32 (43,8)	0
Männlich	41 (56,2)	3 (100)
Ethnie, n (%)		
Asiatisch	4 (5,5)	3 (100)
Schwarz oder afroamerikanisch	10 (13,7)	0
Weiß	54 (74,0)	0
Andere	5 (6,8)	0
Körpergewicht (kg)		
Fehlende Angabe	0	0
Mittel (SD)	79,46 (19,04)	59,30 (5,37)
Median	77,40	58,00
Min; Max	50,00; 144,20	54,70; 65,20
Körpergröße (cm)		
fehlende Angabe	6	0
Mittel (SD)	170,06 (9,37)	161,20 (1,47)
Median	170,00	161,50
Min; Max	149,50; 194,00	159,60; 162,50
ECOG Performance Status, n (%)		
0	28 (38,4)	3 (100)
1	39 (53,4)	0
2	6 (8,2)	0

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73	Studie 3160A4-2203 Zulassungspopulation N = 3
Geographische Region, n (%)		
Region 1: USA, Kanada und Westeuropa	52 (71,2)	0
Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika	14 (19,2)	0
Region 3: Übrige Regionen	7 (9,6)	3 (100)
Phase der CML, n (%)		
Chronische Phase in der zweiten Therapielinie	15 (20,5)	2 (66,7)
Chronische Phase in der dritten und späteren Therapielinie	26 (35,6)	0
Akzelerierte Phase	15 (20,5)	1 (33,3) ^a
Blastenkrise	17 (23,3)	0
Anzahl vorhergehender Therapien, n (%)		
1	17 (23,3)	3 (100)
2	17 (23,3)	0
3	29 (39,7)	0
4	10 (13,7)	0
Anzahl vorhergehender Therapien mit TKI, n (%)		
1	23 (31,5)	3 (100)
2	31 (42,5)	0
3	19 (26,0)	0
4	0	0
Vorhergehende Therapie mit Interferon, n (%)		
Ja	36 (49,3)	0
Nein	37 (50,7)	3 (100)
Vorhergehende Therapie mit Imatinib, n (%)		
Intolerant	15 (20,5)	2 (66,7)
Resistent	58 (79,5)	1 (33,3)
Vorhergehende Therapie mit Dasatinib, n (%)		
Ja	42 (57,5)	0
Nein	31 (42,5)	3 (100)
Vorhergehende Therapie mit Nilotinib, n (%)		
Ja	27 (37,0)	0
Nein	46 (63,0)	3 (100)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73	Studie 3160A4-2203 Zulassungspopulation N = 3
Vorhergehende Stammzelltransplantation, n (%)		
Ja	9 (12,3)	k. A.
Nein	64 (87,7)	k. A.
Gründe für Therapieabbruch		
Unerwünschtes Ereignis	21 (28,8)	0
Tod	6 (8,2)	0
Krankheitsprogression ^b	17 (23,3)	1 (33,3)
Lost to Follow-up	3 (4,1)	0
Andere Gründe	5 (6,8)	2 (66,7)
Übergang in Extension-Studie	5 (6,8)	0
Auf Wunsch des Patienten	3 (4,1)	0
Symptomatische Verschlechterung	4 (5,5)	0
Unzureichendes Ansprechen	9 (12,3)	0
a: Laut CSR „Advanced Second-line“		
b: Definiert als Transformation von der CP in eine fortgeschrittene Phase innerhalb der ersten 4 Therapiewochen, oder von der AP in die BK nach zweifacher Untersuchung mit Mindestabstand von einer Woche, Verdopplung der Anzahl weißer Blutkörperchen über einen Zeitraum ≥ 1 Monat, Verlust des CHR oder des MCyR.		
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; CSR: Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report); ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; k. A.: Keine Angabe; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); SD: Standardabweichung (Standard Deviation); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

Tabelle 4-31: Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studie 3160A4-200 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
Behandlungsdauer (Wochen)	
Fehlende Angabe	0
Mittel (SD)	86,62 (111,46)
Median	30,71
Min; Max	0,86; 404,71
Beobachtungsdauer^a (Wochen)	
Fehlende Angabe	0
Mittel (SD)	132,60 (107,53)
Median	117,00
Min; Max	1,14; 405,57

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
a: Beobachtungsdauer über alle Endpunkte hinweg SD: Standardabweichung (Standard Deviation).	

Studiendesign

Studie 3160A4-200

Die Studie 3160A4-200 ist die Zulassungsstudie von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie ist eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II. Der erste Teil der Studie war eine Dosis-Eskalationsstudie, in die 18 erwachsene Patienten mit Imatinib-resistenter CML in der CP eingeschlossen wurden und mit Bosutinib in der Dosierung 400 mg, 500 mg und 600 mg behandelt wurden. Nach Beendigung der ersten Phase und Festlegung der empfohlenen Startdosis von 500 mg für den zweiten Teil der Studie startete dieser mit N = 570 Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK, sowie Patienten mit Ph⁺ ALL. Patienten aus dem ersten Teil konnten auch am zweiten Teil teilnehmen. In der Studie wurden separate Kohorten für CML in der CP, AP und BK bewertet, die zuvor mit einem TKI (Imatinib) oder mehr als einem TKI (zuerst Imatinib, danach Dasatinib und/ oder Nilotinib) behandelt worden waren. Daten zu Patienten mit ALL sowie Patienten mit CML, die nicht in das betrachtete Anwendungsgebiet fallen, werden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt.

Studien-/ Zulassungspopulation

In die Studie 3160A4-200 wurden 570 Patienten eingeschlossen und mit Bosutinib behandelt. Hiervon entsprechen 73 Patienten dem hier betrachteten Anwendungsgebiet. Diese Patienten werden im Weiteren als Zulassungspopulation bezeichnet und im vorliegenden Dossier betrachtet. Verglichen mit der Ersteinreichung des Nutzendossiers für Bosutinib – hier umfasste die Zulassungspopulation entsprechend den Angaben aus dem European Public Assessment Report (EPAR) 52 Patienten – wurden für die vorliegende Nutzenbewertung weitere 21 Patienten der Zulassungspopulation zugeordnet. Diese zusätzlichen Patienten sind Patienten in der CP, AP und BK, die Bosutinib als Viertlinientherapie erhielten; abgesehen von der Therapielinie blieben die sonstigen Kriterien zur Selektion dieser Population unverändert.

Die Baseline-Charakteristika der Zulassungspopulationen beider Studien sind in Tabelle 4-30 dargestellt und werden im Folgenden beschrieben.

In der Studie 3160A4-200 betrug das mediane Alter der Patienten in der Zulassungspopulation 57 Jahre, der Anteil weiblicher Patientinnen war geringer als der Anteil männlicher Studienteilnehmer (44 % versus 56 %). 74 % der Patienten waren weiß, 6 % asiatisch, 14 % schwarz oder afroamerikanisch und 7 % waren anderen ethnischen Gruppen zugehörig. Die meisten Patienten in der Zulassungspopulation zeigten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1 (38 % bzw. 53 %), der Anteil der Patienten mit einem ECOG Performance Status von 2 lag bei 8 %. Die Studienteilnehmer wurden zu 71 % in

Region 1 (USA, Kanada und Westeuropa), zu 19 % in Region 2 (Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika) und zu 10% in Region 3 (Übrige Regionen) eingeschlossen.

Die meisten Patienten der Zulassungspopulation befanden sich in der CP der CML (21 % in Zweitlinientherapie und 36 % in einer späteren Therapielinie), 21 % in der AP und 23 % in der BK. Jeweils 23 % der Patienten erhielten zuvor eine bzw. 2 CML-Therapien, 40 % erhielten zuvor 3 CML-Therapien und 14 % der Patienten 4 CML-Therapien. Mögliche Vortherapien umfassten sowohl eine Therapie mit TKI als auch Interferon alfa. Alle Patienten erhielten gemäß Einschlusskriterien zuvor eine Therapie mit Imatinib; 32 % der Patienten erhielten zuvor eine Therapie mit einem TKI, 43 % der Patienten erhielten zuvor 2 TKI-Therapien und 26 % erhielten zuvor 3 TKI-Therapien. Dabei waren 80 % der Patienten der Zulassungspopulation resistent gegenüber Imatinib, alle weiteren Patienten waren intolerant gegenüber Imatinib. Insgesamt 49 % der Patienten in der Zulassungspopulation erhielten eine vorhergehende Therapie mit Interferon, 58 % eine Therapie mit Dasatinib und 37 % mit Nilotinib. Eine vorhergehende alloHSZT wurde bei 12 % der Patienten durchgeführt.

Studie 3160A4-2203

Die Studie 3160A4-2203 ist die japanische Zulassungsstudie von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Studie wurde ausschließlich in Japan durchgeführt und war eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II. Der erste Teil der Studie war eine Dosis-Eskalationsstudie, in die 17 erwachsene Patienten mit Imatinib-resistenter CML in der CP eingeschlossen wurden und mit Bosutinib in der Dosierung 400 mg, 500 mg und 600 mg behandelt wurden. Nach Beendigung der ersten Phase und Festlegung der empfohlenen Startdosis von 500 mg für den zweiten Teil der Studie startete dieser mit 46 Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK, sowie Patienten mit Ph⁺ ALL. Patienten aus dem ersten Teil konnten auch am zweiten Teil teilnehmen. In der Studie wurden separate Kohorten für CML in der CP, AP und BK bewertet, die zuvor mit einem TKI (Imatinib) oder mehr als einem TKI (zuerst Imatinib, danach Dasatinib und/ oder Nilotinib) behandelt worden waren.

Studien-/ Zulassungspopulation

In die Studie 3160A4-2203 wurden 63 Patienten eingeschlossen und mit Bosutinib behandelt. Hiervon entsprechen 3 Patienten dem hier betrachteten Anwendungsgebiet. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden keine Ergebnisse für diese Studie berichtet. Die Baseline-Charakteristika dieser 3 Patienten sind in Tabelle 4-30 dargestellt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie 3160A4-200 handelt es sich um eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II, die die Zulassungsstudie für Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt. Das mediane Alter der Zulassungspopulation in der Studie 3160A4-200 betrug 57 Jahre und stimmt somit mit dem medianen Alter für die Erstdiagnose der CML überein, wenngleich für das vorliegende Anwendungsgebiet die Prävalenz der

Erkrankung maßgeblich ist [38]. Der Nachweis des Ph-Chromosoms, welches bei 90-95 % aller CML-Erkrankungen mittels zytogenetischen Methoden detektierbar ist, war ein Einschlusskriterium der Zulassungsstudie [36, 39-41].

Generell erkranken Männer etwas häufiger an CML als Frauen [42]. In der Studie 3160A4-200 lag der Anteil männlicher Patienten in der Zulassungspopulation bei 56 %. Ein ähnlicher Trend lässt sich für den deutschen Versorgungskontext in der prognostizierten Prävalenz für das Jahr 2018 ablesen. So beträgt der Anteil männlicher CML-Patienten unter der prävalenten Population gemäß Schätzung ca. 52,8 % [43].

Zu beachten ist, dass sich die als Zulassungspopulation bezeichnete Teilpopulation der Studie 3160A4-200 aus Patienten unterschiedlicher Phasen der CML zusammensetzt. Diese Zusammensetzung entspricht nur bedingt der Verteilung der Erkrankungsphasen bzw. Vortherapien in der Versorgungsrealität. Aus diesem Grund wird für eine differenzierte Betrachtung auf die Subgruppenergebnisse nach Erkrankungsphase/ Therapielinie verwiesen. Eine Charakterisierung der Zulassungspopulation getrennt nach Therapielinien für die Studie 3160A4-200 befindet sich in Anhang 4-G.

Die in der Studie verwendete Startdosis von Bosutinib entspricht der für Deutschland gültigen Dosierung gemäß Fachinformation. Bei den erhobenen patientenrelevanten Endpunkten handelt es sich um national wie auch international anerkannte Parameter. Diese sind entsprechend in den deutschen und europäischen Leitlinien definiert und werden auch basierend auf diesen Definitionen im deutschen Versorgungsalltag u. a. zur Verlaufskontrolle der CML eingesetzt [44-46].

Bedingt durch das Fehlen publizierter Daten zu CML-Patienten, die der Zulassungspopulation von Bosutinib in Deutschland entsprechen, ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext nicht abschließend zu beurteilen.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-32: Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Andere Aspekte, die Verzerrungen verursachen können
			Patient	Behandler		
3160A4-200	<i>Aufgrund des Studiendesigns potenziell hoch verzerrt^a</i>					
a: Nicht kontrollierte Studie						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials von nicht kontrollierten Studien kann nicht anhand derselben Methodik wie für vergleichende Studien, wie z. B. RCT, erfolgen. Generell ist bei nicht vergleichenden Studien von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene auszugehen. Im Hinblick auf die im Indikationsgebiet CML standardisierte Diagnostik (Diagnosestellung und -sicherung) sowie auf die Verfügbarkeit standardisierter und sensitiver Untersuchungsmethoden (Polymerase-Kettenreaktion [PCR, Polymerase Chain Reaction]) zur standardisierten Messung des therapeutischen Ansprechens (Kriterien des European LeukemiaNet [ELN] [44]) kann die Aussagesicherheit für einzelne Endpunkte ggf. hochgestuft werden und wird endpunktspezifisch diskutiert.

Studie 3160A4-200

Für die Endpunkte, OS, PFS, TTF und UE wird zur Analyse die All-Treated-Population herangezogen. Für alle weiteren Endpunkte, z. B. das Ansprechen, wird die Evaluable-Population zur Analyse herangezogen. Die Evaluable-Population umfasste Patienten, die zumindest eine Gabe Bosutinib erhalten hatten und für die eine adäquate Beurteilung zu Studienbeginn vorlag. Entgegen der Vorgabe im Studienprotokoll, in dem die All-Treated-Population als Analysepopulation festgelegt wurde, ist im statistischen Analyseplan als Auswertungspopulation die Evaluable-Population als die primäre Population definiert worden. Die Rationale hierfür ist, dass eine aussagekräftige Einschätzung des Tumorstatus zu Therapiebeginn notwendig ist, um ein Therapieansprechen beurteilen zu können, das beispielsweise beim MMR als Veränderungen bezogen auf den Ausgangszustand definiert ist.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-33: Matrix der Endpunkte mit dem zu bewertenden Arzneimittel – weitere Untersuchungen

Studie	OS	An- sprechen	Zeit bis zur Trans- formation in die AP/ BK	PFS	TTF	Gesund- heits- zustand gemäß EQ- 5D VAS	Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität gemäß FACT-Leu	UE
3160A4-200	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-Leu: Functional Assessment of -Cancer Therapy - Leukemia; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); TTF: Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure); UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Endpunkt OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<p>Das Gesamtüberleben ist definiert als die Zeitspanne zwischen dem Zeitpunkt der ersten Einnahme von Bosutinib und dem Tod unabhängig von der Todesursache. Patienten, für die kein Tod dokumentiert war, wurden zum Zeitpunkt ihres letzten Kontaktes (das letzte Datum, an dem sie sicher noch gelebt haben) zensiert. Die Dauer des OS berechnet sich aus dem Zeitpunkt des Todes oder dem Zensierungszeitpunkt minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Monate. Auch bei Patienten, die die Studie abbrachen, wurde der Überlebensstatus im Rahmen des Long-Term-Follow-up alle drei Monate telefonisch ermittelt. Berechnungen wurden unter der Annahme durchgeführt, dass 1 Monat 30,4 Tage hat und 1 Jahr 12 Monaten entspricht.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde für die All-Treated-Auswertungspopulation analysiert, also für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Bosutinib erhalten hatten. Überlebensdaten wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden ausgewertet.</p> <p>Dargestellt wird die Ereignisrate sowie KM-Schätzer für Ereigniszeiten.</p>

KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie 3160A4-200 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings zählt das OS aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da er verlässlich und unabhängig von

subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder den beurteilenden Arzt erhoben werden kann. Das führt zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben trotz des hohen Verzerrungspotenzials geeignet ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
OS	
Verstorbene Patienten n (%)	37 (50,7)
Überlebenswahrscheinlichkeit	
nach 1 Jahr	93,7 [84,1; 97,6]
nach 2 Jahren	91,5 [80,6; 96,4]
nach 3 Jahren	71,1 [54,9; 82,4]
nach 4 Jahren	45,5 [29,2; 60,4]
nach 5 Jahren	36,8 [21,6; 52,1]
jeweils KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^b	47,2 [41,6; 60,8]
a: Basierend auf der Greenwood-Methode	
b: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode	
KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

In der Studie 3160A4-200 war bei Studienende nach über 6 Jahren Studienlaufzeit die Hälfte der Patienten der Zulassungspopulation verstorben. Die mediane Überlebenszeit [95 %-KI] wird auf 47,2 [41,6; 60,8] Monate geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt nach 2 Jahren bei über 90 %, nach 5 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit noch 36,8 %. Abbildung 3 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.1).

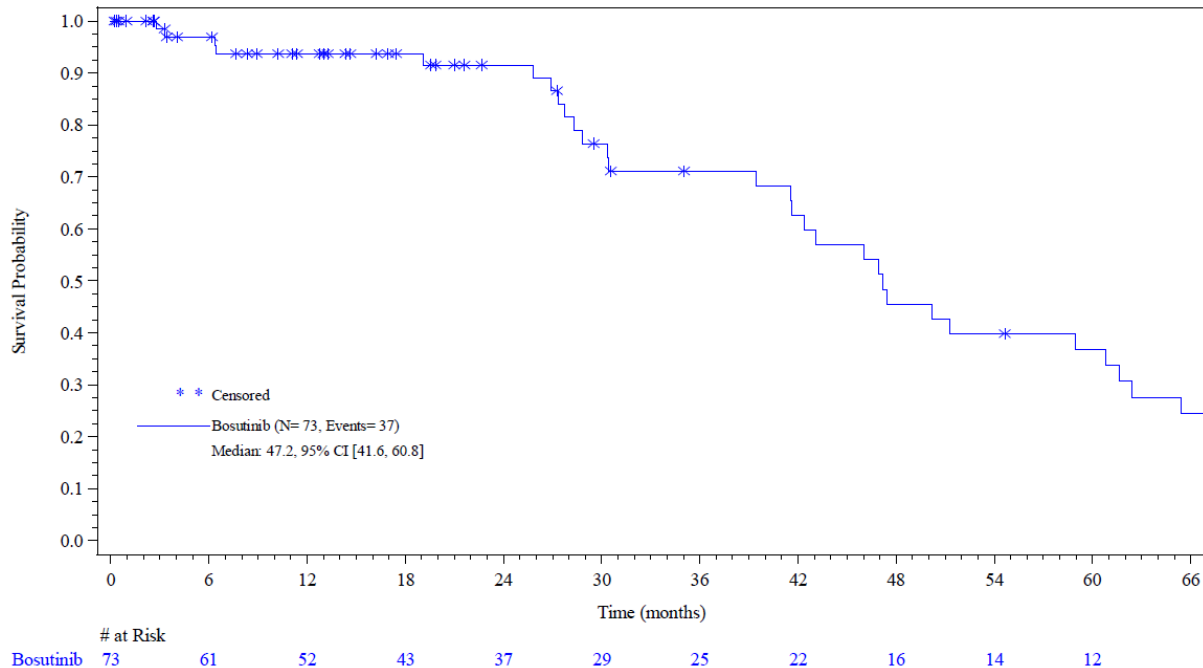


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200

4.3.2.3.3.2 Ansprechen auf die Therapie – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung												
3160A4-200	<p><u>Molekulares Ansprechen (MMR):</u> Kriterien für das molekulare Ansprechen sind in folgender Tabelle zusammengefasst</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Molekulares Ansprechen</th> <th>PCR (BCR-Abl/ Abl Verhältnis)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gutes Ansprechen (MMR)</td> <td>≥ 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der internationalen Skala [IS] ausgedrückt)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Messung des molekularen Ansprechens erfolgt mittels RT-PCR. Die Bewertung basiert auf dem Verhältnis der <i>BCR-ABL</i>-Transkripte zu den <i>ABL</i>-Transkripten im peripheren Blut. Die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Laboren wurde durch die Verwendung von standardisierten Werten nach der IS sichergestellt.</p> <p><u>Zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR):</u> Kriterien für das zytogenetische Ansprechen sind in der Tabelle zusammengefasst</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Zytogenetisches Ansprechen</th> <th>Anteil der Ph⁺ Metaphasen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Partielles Ansprechen (PCyR)</td> <td>1-35 % Ph⁺ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td>Komplettes Ansprechen (CCyR)</td> <td>0 % Ph⁺ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td>Gutes Ansprechen (MCyR)</td> <td>Komplette+Partielle Raten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Das zytogenetische Ansprechen basierte auf dem prozentualen Anteil an Ph⁺ Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in jeder Knochenmarkspröbe. Eine FISH-Analyse</p>	Molekulares Ansprechen	PCR (BCR-Abl/ Abl Verhältnis)	Gutes Ansprechen (MMR)	≥ 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der internationalen Skala [IS] ausgedrückt)	Zytogenetisches Ansprechen	Anteil der Ph ⁺ Metaphasen	Partielles Ansprechen (PCyR)	1-35 % Ph ⁺ Metaphasen	Komplettes Ansprechen (CCyR)	0 % Ph ⁺ Metaphasen	Gutes Ansprechen (MCyR)	Komplette+Partielle Raten
Molekulares Ansprechen	PCR (BCR-Abl/ Abl Verhältnis)												
Gutes Ansprechen (MMR)	≥ 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der internationalen Skala [IS] ausgedrückt)												
Zytogenetisches Ansprechen	Anteil der Ph ⁺ Metaphasen												
Partielles Ansprechen (PCyR)	1-35 % Ph ⁺ Metaphasen												
Komplettes Ansprechen (CCyR)	0 % Ph ⁺ Metaphasen												
Gutes Ansprechen (MCyR)	Komplette+Partielle Raten												

Studie	Operationalisierung
	<p>(≥ 200 Zellen) konnte für zytogenetische Beurteilungen nach der Eingangsuntersuchung angewendet werden, wenn ≥ 20 Metaphasen nicht verfügbar waren (Kriterien anhand der FISH-Analyse sind im SAP spezifiziert).</p> <p><u>Hämatologisches Ansprechen (CHR und OHR; ergänzend dargestellt):</u> Hämatologisches Gesamtansprechen (OHR): gutes hämatologisches Ansprechen (komplettes hämatologisches Ansprechen+kein Nachweis einer Leukämie) oder Rückbildung zur chronischen Phase.</p> <p>Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) - alle Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert, - Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich $100.000/\text{mm}^3$ (nur für fortgeschrittene Erkrankung) und kleiner als $450.000/\text{mm}^3$, - absolute Neutrophilenzahl größer als oder gleich $1,0 \times 10^9/\text{l}$, - ≤ 5% Knochenmarksblasten (nur in der fortgeschrittenen Phase), - keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, - < 5 % Myelozyten + Metamyelozyten im Blut, - < 20 % Basophile im peripheren Blut und - keine extramedulläre Beteiligung (eingeschlossen Hepatomegalie oder Milzvergrößerung) <p>Kein Nachweis einer Leukämie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≤ 5 % Knochenmarksblasten (nur in der fortgeschrittenen Phase), - keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, - < 5 % Myelozyten + Metamyelozyten im Blut, - Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert, - $450 \times 10^9/\text{l} > \text{Zahl der Blutplättchen} \geq 20 \times 10^9/\text{l}$, - absolute Neutrophilenzahl (ANZ) größer als oder gleich $0,5 \times 10^9/\text{l}$, - < 20 % Basophile im Blut, - keine extramedulläre Beteiligung (eingeschlossen Hepatomegalie oder Milzvergrößerung) <p>Chronische Phase</p> <ul style="list-style-type: none"> - < 15 % Blasten im peripheren Blut, - < 20 % Basophile im peripheren Blut, - < 30 % Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, - Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich $100 \times 10^9/\text{l}$, - < 15 % Blasten im Knochenmark, - < 30 % Blasten oder Promyelozyten im Knochenmark, - keine extramedulläre Beteiligung (mit Ausnahme von Leber/ Milz) <p>Patienten mit CHR bzw. OHR zu Studienbeginn werden als Patienten mit Ansprechen betrachtet, wenn CHR bzw. OHR anschließend an nachfolgenden Untersuchungszeitpunkten bestätigt wurde.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS; ergänzend dargestellt):</u> Progressionsfreies Überleben war als die Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Todesdatum des Patienten – je nachdem was zuerst eintrat – definiert. Die Todesursache spielte dabei keine Rolle. Die Progression wurde durch den Prüfarzt beurteilt und war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Transformation in die AP/ BK, – als Erhöhung der WBC (Verdopplung über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat, mit einer WBC-Zahl $> 20 \times 10^9/l$ [Bestätigung mindestens eine Woche später]), – Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), – Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph⁺ Metaphasen von mindestens 30 % <p>Berechnungen der Zeitspanne wurden unter der Annahme durchgeführt, dass 1 Monat 30,4 Tage hat und 1 Jahr 12 Monaten entspricht.</p> <p>Zensurierungen erfolgten zum letzten Zeitpunkt, an dem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde, für solche Patienten, für die kein Tod oder keine Krankheitsprogression dokumentiert wurde.</p> <p>Das PFS wurde für die All-Treated-Auswertungspopulation analysiert, also für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Bosutinib erhalten hatten. Daten zum PFS wurden mithilfe von Kaplan-Meier-Methoden analysiert.</p> <p><u>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF; ergänzend dargestellt):</u></p> <p>Die TTF war als die Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten oder Therapieabbruch – je nachdem was zuerst eintrat – definiert. Die Todesursache spielte dabei keine Rolle.</p> <p>Berechnungen der Zeitspanne wurden unter der Annahme durchgeführt, dass 1 Monat 30,4 Tage hat und 1 Jahr 12 Monaten entspricht.</p> <p>Zensurierungen erfolgten zum letzten Zeitpunkt, an dem das Fehlen einer Progression dokumentiert wurde, für solche Patienten, für die kein Tod oder keine Krankheitsprogression dokumentiert wurde.</p> <p>Die TTF wurde für die All-Treated-Auswertungspopulation analysiert, also für alle Patienten, die mindestens eine Dosis Bosutinib erhalten hatten.</p> <p>Dargestellt wird für alle Bewertungsrelevanten Endpunkte die Ereignisrate sowie KM-Schätzer für Ereigniszeiten, für MMR und CCyR zusätzlich die Dauer des Ansprechens.</p>
	<p><i>ABL</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>ANZ</i>: Absolute Neutrophilenzahl; <i>AP</i>: Akzelerierte Phase; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; <i>BK</i>: Blastenkrise; <i>CCyR</i>: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); <i>CHR</i>: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); <i>FISH</i>: Fluoreszenz-<i>in-situ</i>-Hybridisierung; <i>IS</i>: Internationale Skala; <i>KM</i>: Kaplan-Meier; <i>MCyR</i>: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); <i>MMR</i>: Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); <i>OHR</i>: Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response); <i>PCR</i>: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); <i>PFS</i>: Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); <i>Ph⁺</i>: Philadelphia-Chromosom-positiv; <i>RT-PCR</i>: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction); <i>SAP</i>: Statistischer Analyseplan; <i>TTF</i>: Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure); <i>WBC</i>: Leukozytenzahl (White Blood Cell)</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie 3160A4-200 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings führt die standardisierte Sammlung und Auswertung der Proben in einem Zentrallabor, sowie die Verwendung standardisierter Kriterien für die Definition des Ansprechens (entsprechend der ELN-Leitlinie [44]) zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Aufgrund logistischer Probleme lagen über alle Therapielinien hinweg für einige Patienten aus Zentren aus China, Indien, Russland und Südafrika keine auswertbaren Proben vor. Diese Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Analysen zum Ansprechen beruhen auf den Daten der Evaluable-Patientenpopulation, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis Bosutinib sowie einem validen Messwert zu Baseline sowie mindestens einem weiteren validen Messwert umfasste.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt molekulares Ansprechen (MMR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 65
Gutes molekulares Ansprechen	
Patienten mit Ereignis n (%)	11 (16,9)
Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben	
nach 12 Wochen	90,2 [75,9; 96,2]
nach 24 Wochen	86,6 [70,2; 94,3]
nach 36 Wochen	82,5 [64,2; 92,0]
nach 48 Wochen	77,0 [55,8; 89,0]
nach 60 Wochen	71,5 [48,7; 85,5]
jeweils KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^b	168,9 [49,1; NE]
Dauer des Ansprechens in Wochen	
Median	212,90
Minimum	12,70
Maximum	393,70
a: Basierend auf der Greenwood-Methode b: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); NE: Nicht erreicht	

In der Studie 3160A4-200 erreichten 11 Patienten der Zulassungspopulation (16,9 %) ein MMR. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR [95 %-KI] wird auf 168,9 [49,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein MMR erreichten, betrug die Dauer des MMR im Median 212,9 Wochen. Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Erreichen des MMR. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.2).

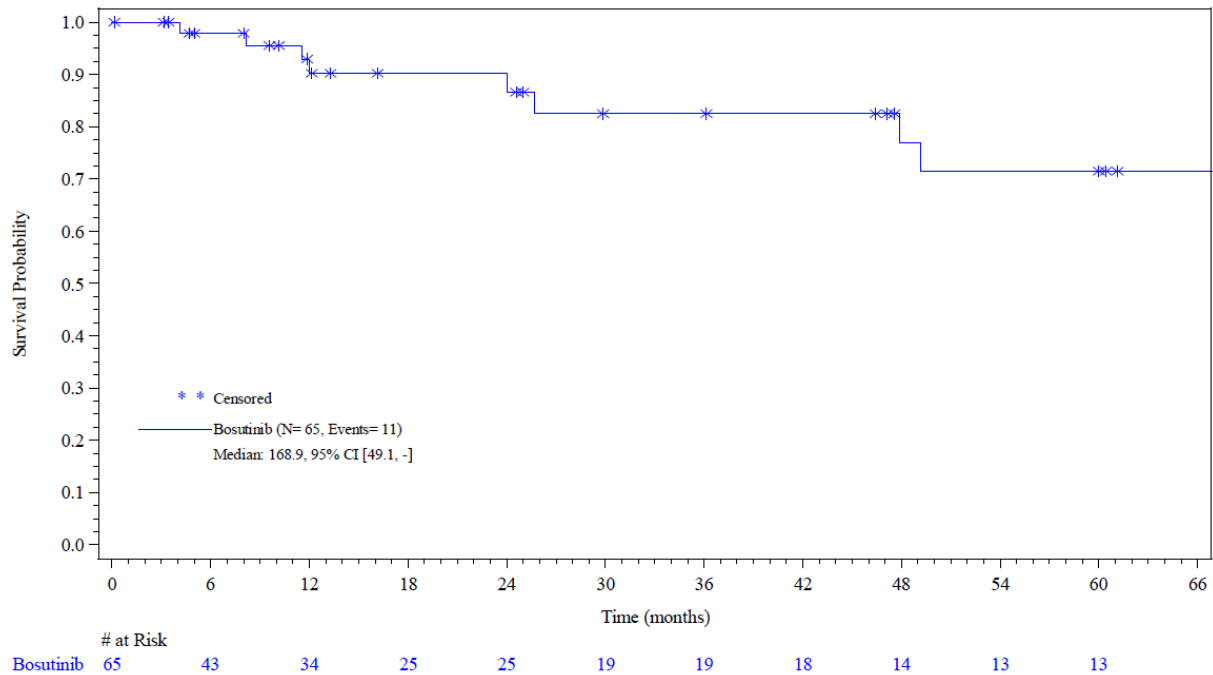


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Erreichen des MMR in der Studie 3160A4-200

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
N = 66	
MCyR	
Patienten mit Ereignis n (%)	27 (40,9)
CCyR	
Patienten mit Ereignis n (%)	22 (33,3)
Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben	
nach 12 Wochen	91,9 [79,9; 96,9]
nach 24 Wochen	68,4 [52,2; 80,1]
nach 36 Wochen	60,4 [43,9; 73,5]
nach 48 Wochen	60,4 [43,9; 73,5]
nach 60 Wochen	53,7 [36,7; 68,0]
jeweils KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^b	72,0 [24,1; NE]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 66
Dauer des Ansprechens in Wochen	
Median	36,00
Minimum	0,00
Maximum	393,70
a: Basierend auf der Greenwood-Methode	
b: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode	
CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); NE: Nicht erreicht	

In der Studie 3160A4-200 erreichten 27 Patienten der Zulassungspopulation (40,9 %) ein MCyR, 22 Patienten (33,3 %) erreichten ein CCyR. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des CCyR [95 %-KI] wird auf 72,0 [24,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein CCyR erreichten betrug die mediane Dauer des CCyR 36,0 Wochen. Abbildung 5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Erreichen des CCyR. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.2).

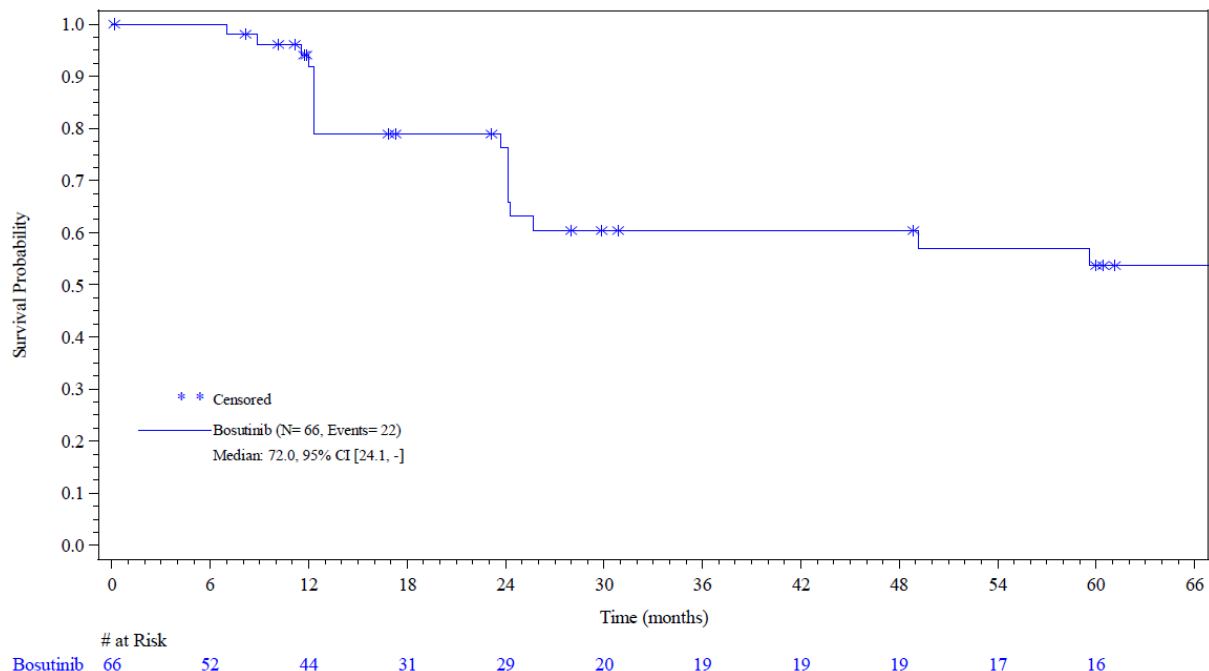


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Erreichen des CCyR in der Studie 3160A4-200

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt hämatologisches Ansprechen (CHR und OHR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
N = 70	
CHR	
Patienten mit Ereignis n (%)	34 (48,6)
OHR	
Patienten mit Ereignis n (%)	1 (1,4)
CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); OHR: Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response)	

Ein CHR wurde von nahezu der Hälfte der Patienten erreicht (48,6 %), ein OHR von einem Patienten (1,4 %). Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
N = 73	
PFS	
Patienten mit Ereignis n (%)	26 (35,6)
Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben nach 12 Wochen	69,6 [55,6; 79,9]
nach 24 Wochen	57,9 [42,9; 70,2]
nach 36 Wochen	51,5 [35,8; 65,1]
nach 48 Wochen	51,5 [35,8; 65,1]
nach 60 Wochen	46,3 [29,5; 61,6]
jeweils KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^b	54,6 [15,0; NE]
a: Basierend auf der Greenwood-Methode b: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht erreicht; PFS: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)	

In der Studie 3160A4-200 zeigten 26 Patienten der Zulassungspopulation (35,6 %) einen Progress oder verstarben. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit [95 %-KI] wird auf 54,6 [15,0; NE] Monate geschätzt. Nach 48 Wochen war die Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben, bei über 50 %. Abbildung 6 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des

PFS. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen.

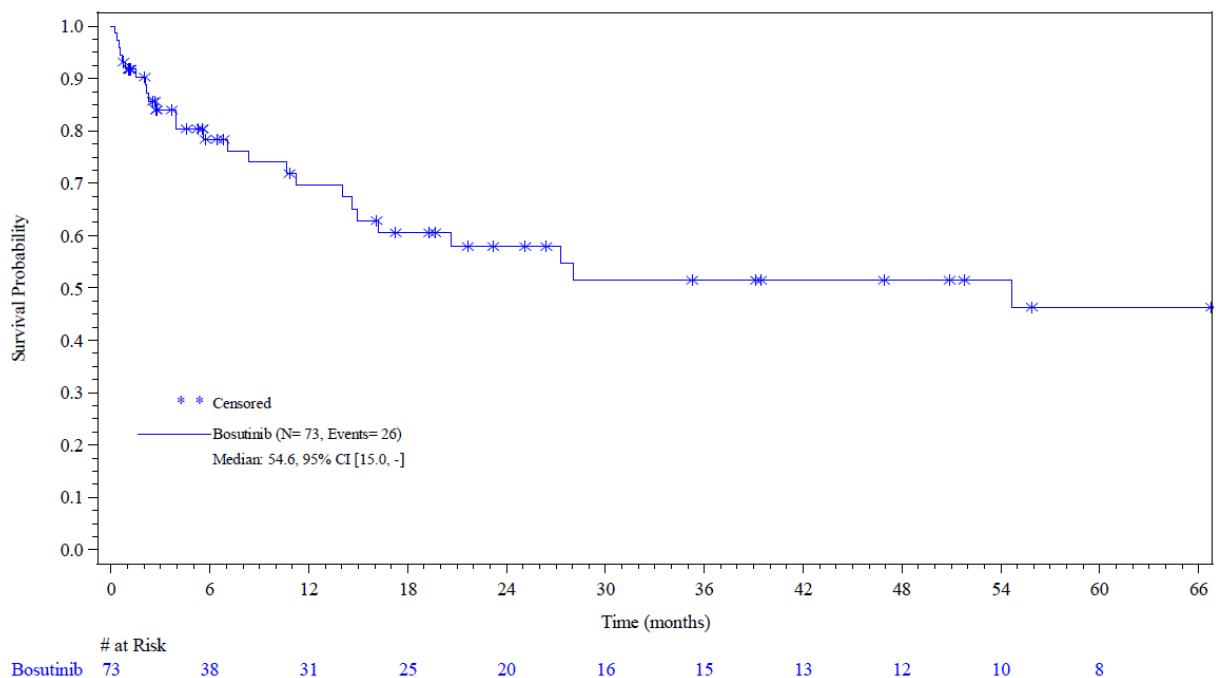


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des PFS in der Studie 3160A4-200

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt TTF aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
TTF	
Patienten mit Ereignis; n (%)	73 (100,0)
Tod	8 (11,0)
Progression	17 (23,3)
Therapieabbruch	48 (65,8)
Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben	
nach 12 Wochen	42,5 [31,0; 53,4]
nach 24 Wochen	27,4 [17,8; 37,9]
nach 36 Wochen	20,5 [12,2; 30,4]
nach 48 Wochen	16,4 [9,0; 25,8]
nach 60 Wochen	12,3 [6,1; 21,0]
nach 72 Wochen	8,2 [3,4; 15,9]
jeweils KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	
Mediane Ereigniszeit in Wochen	7,1 [3,9; 15,0]
KM-Schätzer [95 %-KI] ^b	

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
a: Basierend auf der Greenwood-Methode b: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure)	

In der Studie 3160A4-200 trat bei allen Patienten der Zulassungspopulation im Laufe der Studie ein Therapieversagen (Tod, Progress oder Therapieabbruch) auf. Die mediane Ereigniszeit [95 %-KI] wird auf 7,1 [3,9; 15,0] Monate geschätzt. Abbildung 7 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der TTF. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen.

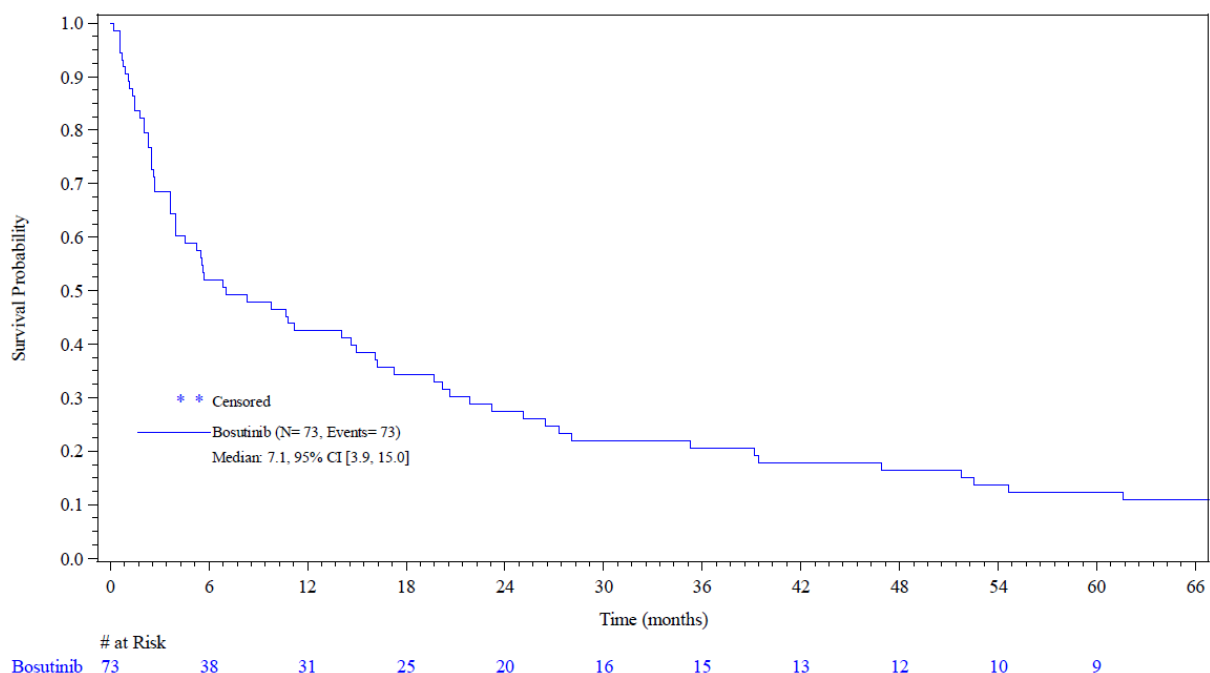


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve der TTF in der Studie 3160A4-200

4.3.2.3.3 Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) - weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung						
3160A4-200	<p>Die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem ein Übergang von der CP in die AP/ BK oder ein Übergang von der AP in die BK festgestellt wurde (zu zwei Untersuchungen mit mindestens einer Woche Abstand). Patienten, die die Behandlung beendeten, bevor eine Transformation erfolgte, wurden zum Zeitpunkt der letzten gültigen hämatologischen Beurteilung zensiert. Patienten, die sich bereits beim Studieneinschluss in der BK befanden, gingen nicht in die Analyse ein, da innerhalb der betrachteten Operationalisierung kein Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase möglich ist.</p> <p>Ein Übergang in die AP und in die BK ist wie folgt definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Erfüllung von mindestens eines der folgenden Kriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BK</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark $\geq 30\%$ – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz </td> </tr> <tr> <td>AP</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark $> 30\%$ bei einem Blastenanteil $< 30\%$ – Basophilenanteil im Blut $\geq 20\%$ </td> </tr> </tbody> </table> <p>Ob Kriterien für eine Transformation in die AP/ BK vorlagen, wurde bei allen Visiten, bei denen eine hämatologische Untersuchung zur Verfügung stand, bewertet.</p> <p>Dargestellt wird die Ereignisrate sowie KM-Schätzer für Ereigniszeiten.</p>		Erfüllung von mindestens eines der folgenden Kriterien	BK	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark $\geq 30\%$ – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz 	AP	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark $> 30\%$ bei einem Blastenanteil $< 30\%$ – Basophilenanteil im Blut $\geq 20\%$
	Erfüllung von mindestens eines der folgenden Kriterien						
BK	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark $\geq 30\%$ – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz 						
AP	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark $> 30\%$ bei einem Blastenanteil $< 30\%$ – Basophilenanteil im Blut $\geq 20\%$ 						
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; KM: Kaplan-Meier							

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie 3160A4-200 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Allerdings führt die standardisierte Auswertung sowie die Verwendung standardisierter Kriterien für die Definition der AP und BK (entsprechend der ELN-Leitlinie [44]) zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse trotz des hohen Verzerrungspotenzials adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Die Analysen zum Ansprechen beruhen auf den Daten der Evaluable-Patientenpopulation, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis Bosutinib sowie einem validen Messwert zu Baseline sowie mindestens einem weiteren validen Messwert umfasste. An dieser Stelle sei erwähnt, dass ein Patient in der CP unbehandelt nach einer medianen Dauer von 3-5 Jahren in die AP fortschreitet [47, 48]. Die Vermeidung der Progression in eine der beiden fortgeschrittenen Krankheitsphasen ist ein wichtiges Ziel der TKI-Therapie.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 53^a
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK	
Patienten mit Ereignis n (%)	2 (3,8)
Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben	
nach 12 Wochen	97,6 [83,9; 99,7]
nach 24 Wochen	97,6 [83,9; 99,7]
nach 36 Wochen	97,6 [83,9; 99,7]
nach 48 Wochen	97,6 [83,9; 99,7]
nach 60 Wochen	97,6 [83,9; 99,7]
nach 72 Wochen	93,5 [75,4; 98,4]
jeweils KM-Schätzer [95 %-KI] ^b	
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^c	NE [NE; NE]
<p>a: Patienten ohne Ereignis wurden nach der letzten hämatologischen Untersuchung zensiert. Die Analyse ist auf Patienten beschränkt für die ein hämatologischer Wert zu Baseline vorliegt.</p> <p>b: Basierend auf der Greenwood-Methode</p> <p>c: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht erreicht</p>	

In der Studie 3160A4-200 erfuhren lediglich 2 Patienten der Zulassungspopulation (3,8 %) eine Transformation in die AP/ BK, die mediane Ereigniszeit wurde demzufolge nicht erreicht. Beide Patienten waren in der Dritt- oder Viertlinienbehandlung in der CP. Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase. Aufgrund der standardisierten Verfahren zur Diagnostik und zur Beurteilung des Therapieansprechens, die auch im deutschen Versorgungsalltag relevant sind, gibt es keinen Grund, der gegen die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext spricht. Die nach Erkrankungsphase/ Therapielinie differenzierten Ergebnisse sind im Abschnitt Subgruppenanalysen nachzulesen (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.3).

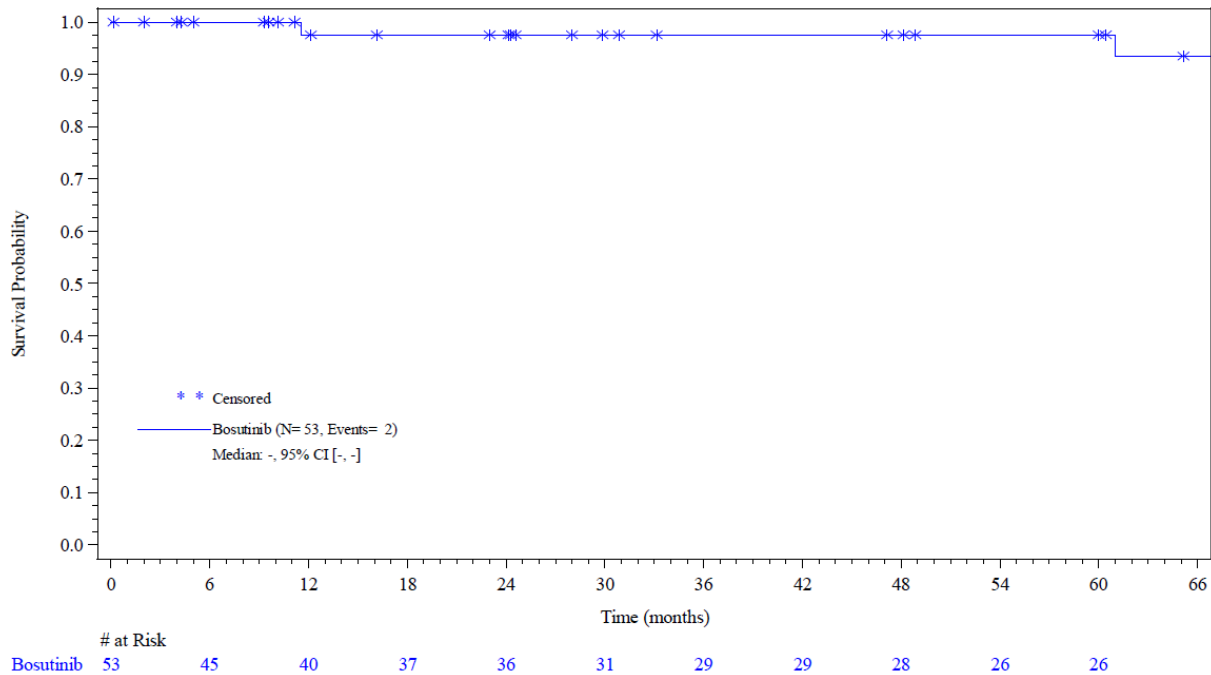


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200

4.3.2.3.3.4 Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt EQ-5D VAS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<p>Es werden Verlaufsbeschreibung der mittleren Score-Werte zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu den einzelnen Auswertungszeitpunkten dargestellt. Dem denkbar besten Gesundheitszustand entsprechen 100 Punkte und 0 entsprechen dem denkbar schlechtesten Gesundheitszustand.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht mithilfe einer ITT-Analyse sondern auf der Basis von Observed Cases, d. h. von beobachteten Fällen, ausgewertet.</p> <p>Dargestellt werden MW, SD und Median zu Baseline sowie zu allen weiteren Messzeitpunkten die Differenz zu Baseline.</p>
<p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; ITT: Intention to Treat; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie 3160A4-200 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die für die Untersuchung der patientenberichteten Morbidität verwendete EQ-5D VAS ist ein etabliertes Instrument zur Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes.

Als explorativer Endpunkt wurden Daten zur patientenberichteten Morbidität in der Studie 3160A4-200 deskriptiv analysiert. Auswertungszeitpunkte waren zu Studienbeginn, nach 4, 8 und 12 Wochen sowie im weiteren Verlauf alle 12 Wochen bis Woche 144, danach alle 24 Wochen. Die Instrumente zur Beurteilung von patientenberichteten Outcomes wurden nur in Ländern eingesetzt, für die validierte Übersetzungen des jeweiligen Fragebogens vorlagen.

Die Auswertung für die EQ-5D VAS erfolgte deskriptiv anhand von Verlaufsdarstellungen der mittleren Veränderungen des Scores.

Als Analysepopulation wird die Safety-Population zugrunde gelegt. Eine Auswertung war nur dann möglich, wenn auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weisen ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Rücklaufquoten sind in der Studie 3160A4-200 zu Baseline hoch (> 80 %), nehmen im weiteren Verlauf jedoch ab (< 66 %). Daher ist die Aussagekraft der Daten zum Gesundheitszustand beschränkt. Die Rücklaufquoten sind Tabelle 4-45 zu entnehmen, die mittleren Veränderungen zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten finden sich in Tabelle 4-46.

Tabelle 4-45: Rücklaufquoten für Endpunkt EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
EQ-5D VAS	
Baseline	
N erwartet	73
n (%) vorliegend	60 (82,2)
Woche 4	
N erwartet	70
n (%) vorliegend	46 (65,7)
Woche 8	
N erwartet	69
n (%) vorliegend	42 (60,9)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
EQ-5D VAS	
Woche 12 N erwartet n (%) vorliegend	68 39 (57,4)
Woche 24 N erwartet n (%) vorliegend	62 32 (51,6)
Woche 36 N erwartet n (%) vorliegend	59 27 (45,8)
Woche 48 N erwartet n (%) vorliegend	55 26 (47,3)
Woche 60 N erwartet n (%) vorliegend	48 22 (45,8)
Woche 72 N erwartet n (%) vorliegend	45 21 (46,7)
Woche 84 N erwartet n (%) vorliegend	43 21 (48,8)
Woche 96 N erwartet n (%) vorliegend	39 18 (46,2)
Woche 108 N erwartet n (%) vorliegend	38 2 (5,3)
Woche 120 N erwartet n (%) vorliegend	34 14 (41,2)
Woche 132 N erwartet n (%) vorliegend	30 1 (3,3)
Woche 144 N erwartet n (%) vorliegend	26 14 (53,8)
Woche 168 N erwartet n (%) vorliegend	25 12 (48,0)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
EQ-5D VAS	
Woche 192 N erwartet n (%) vorliegend	20 10 (50,0)
Woche 216 N erwartet n (%) vorliegend	16 8 (50,0)
Woche 240 N erwartet n (%) vorliegend	13 6 (46,2)
Woche 264 N erwartet n (%) vorliegend	12 4 (33,3)
Woche 288 N erwartet n (%) vorliegend	8 5 (62,5)
Woche 312 N erwartet n (%) vorliegend	6 2 (33,3)
Woche 336 N erwartet n (%) vorliegend	5 2 (40,0)
Woche 360 N erwartet n (%) vorliegend	3 1 (33,3)
Woche 384 N erwartet n (%) vorliegend	1 1 (100,0)
Behandlungsende N erwartet n (%) vorliegend	73 35 (47,9)
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens.	

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Endpunkt EQ-5D VAS (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
EQ-5D VAS	
Baseline	
N	60
MW (SD)	62,78 (27,88)
Median	70,00
Min; Max	0; 100
[95 %-KI]	[55,58, 69,99]
<i>Änderung gegenüber Baseline zu ...</i>	
Woche 4	
N	39
MW (SD)	2,09 (21,88)
Median	0,00
Min; Max	-59,0; 81,0
[95 %-KI]	[-5,00, 9,18]
Woche 8	
N	37
MW (SD)	7,01 (30,03)
Median	2,00
Min; Max	-72,0; 81,0
[95 %-KI]	[-3,00; 17,03]
Woche 12	
N	34
MW (SD)	10,96 (28,73)
Median	5,50
Min; Max	-62,5; 80,0
[95 %-KI]	[0,93; 20,98]
Woche 24	
N	30
MW (SD)	3,00 (30,48)
Median	0,00
Min; Max	-65,0; 81,0
[95 %-KI]	[-8,38; 14,38]
Woche 36	
N	24
MW (SD)	7,19 (31,57)
Median	5,00
Min; Max	-84,0; 81,0
[95 %-KI]	[-6,14; 20,52]
Woche 48	
N	23
MW (SD)	10,61 (20,42)
Median	5,00
Min; Max	-25,0; 76,0
[95 %-KI]	[1,78; 19,44]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
EQ-5D VAS	
Woche 60	
N	20
MW (SD)	11,63 (29,85)
Median	5,00
Min; Max	-43,0; 85,5
[95 %-KI]	[-2,34; 25,59]
Woche 72	
N	20
MW (SD)	17,60 (29,90)
Median	8,00
Min; Max	-20,0; 86,0
[95 %-KI]	[3,61; 31,59]
Woche 84	
N	19
MW (SD)	19,21 (32,40)
Median	10,00
Min; Max	-20,0; 87,0
[95 %-KI]	[3,59; 34,83]
Woche 96	
N	16
MW (SD)	8,66 (29,97)
Median	9,00
Min; Max	-53,0; 86,0
[95 %-KI]	[-7,31; 24,63]
Woche 108	
N	2
MW (SD)	14,00 (22,63)
Median	14,00
Min; Max	-2,0; 30,0
[95 %-KI]	[-189,3; 217,30]
Woche 120	
N	13
MW (SD)	8,12 (22,16)
Median	5,00
Min; Max	-33,0; 51,5
[95 %-KI]	[-5,27; 21,51]
Woche 132	
N	1
MW (SD)	-1,00 (-)
Median	-1,00
Min; Max	-1,0; -1,0
[95 %-KI]	[-; -]
Woche 144	
N	13
MW (SD)	7,42 (20,50)
Median	5,00
Min; Max	-40,0; 40,0
[95 %-KI]	[-4,96; 19,81]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
EQ-5D VAS	
Woche 168	
N	11
MW (SD)	14,68 (15,65)
Median	10,00
Min; Max	-8,0; 40,0
[95 %-KI]	[4,17; 25,20]
Woche 192	
N	10
MW (SD)	4,25 (16,01)
Median	2,50
Min; Max	-18,0; 34,5
[95 %-KI]	[-7,20; 15,70]
Woche 216	
N	8
MW (SD)	1,94 (25,35)
Median	5,00
Min; Max	-37,0; 38,5
[95 %-KI]	[-19,26; 23,13]
Woche 240	
N	5
MW (SD)	7,70 (20,59)
Median	0,00
Min; Max	-16,0; 36,5
[95 %-KI]	[-17,87; 33,27]
Woche 264	
N	4
MW (SD)	6,38 (33,59)
Median	-5,00
Min; Max	-20,0; 55,5
[95 %-KI]	[-47,08; 59,83]
Woche 288	
N	4
MW (SD)	-3,88 (23,82)
Median	-9,50
Min; Max	-25,0; 28,5
[95 %-KI]	[-41,78; 34,03]
Woche 312	
N	1
MW (SD)	-1,00 (-)
Median	-1,00
Min; Max	-1,0; -1,0
[95 %-KI]	[-, -]
Woche 336	
N	1
MW (SD)	-2,00 (-)
Median	-2,00
Min; Max	-2,0; -2,0
[95 %-KI]	[- ; -]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
EQ-5D VAS	
Woche 360	
N	1
MW (SD)	-2,00 (-)
Median	-2,00
Min; Max	-2,0; -2,0
[95 %-KI]	[- ; -]
Woche 384	
N	1
MW (SD)	-2,00 (-)
Median	-2,00
Min; Max	-2,0; -2,0
[95 %-KI]	[- ; -]
Behandlungsende	
N	30
MW (SD)	4,12 (26,27)
Median	-0,75
Min; Max	-42,0; 80,0
[95 %-KI]	[-5,69; 13,93]
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)	

Zu Baseline beträgt der mediane Wert der EQ-5D VAS 70. Im weiteren Verlauf sind zunächst positive Veränderungen zu beobachten, nach längerer Beobachtungszeit und bei geringem Anteil an Patienten unter Beobachtung sind jedoch auch negative Abweichungen vom Wert zu Baseline zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.4).

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-47: Operationalisierung von Endpunkt FACT-Leu – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<p>Es werden absolute Veränderungen des FACT-Leu Scores bezogen auf den Wert zu Studienbeginn an den einzelnen Beobachtungszeitpunkten dargestellt.</p> <p>Die Veränderungen im FACT-Leu zu jedem Zeitpunkt wurden mithilfe deskriptiver Statistik beschrieben.</p> <p>Die FACIT (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy)-Skalen sind im amerikanischen Sprachraum weit verbreitet. Sie sind u. a. auch für Tumorpatienten entwickelt worden. Sein leukämiespezifisches Modul FACT-Leu ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung der Lebensqualität durch den Patienten anhand von 4 Subskalen: physisches, soziales/ familiäres, emotionales und funktionelles Wohlbefinden. Darüber hinaus werden „zusätzliche Probleme“ abgefragt.</p> <p>Zur Validierung des FACT-Leu liegt folgende Veröffentlichung vor: [49].</p> <p>Dargestellt werden MW, SD und Median zu Baseline sowie zu allen weiteren Messzeitpunkten die Differenz zu Baseline.</p>
<p>FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie 3160A4-200 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Das für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendete Instrument, FACT-Leu ist ein standardisierter Fragebogen zur Selbsteinschätzung. FACT-Leu ist ein krankheitsspezifisches Instrument und gilt als valides, verlässliches und effizientes Maß zur Beurteilung der leukämiespezifischen Lebensqualität [49].

Als explorativer Endpunkt wurden Daten zur Lebensqualität in der Studie 3160A4-200 deskriptiv analysiert. Auswertungszeitpunkte waren zu Studienbeginn, nach 4, 8 und 12 Wochen sowie im weiteren Verlauf alle 12 Wochen bis Woche 144, danach alle 24 Wochen. Die Instrumente zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nur in Ländern eingesetzt, für die validierte Übersetzungen des jeweiligen Fragebogens vorlagen.

Für den FACT-Leu wurden sowohl die Werte zu den einzelnen Untersuchungszeitpunkten, als auch die absoluten Änderungen bezogen auf den Ausgangswert analysiert.

Als Analysepopulation wird die Safety-Population zugrunde gelegt. Eine Auswertung war nur dann möglich, wenn auch ein Wert zu Baseline vorlag. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weisen somit ein hohes Verzerrungspotenzial auf.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Die Rücklaufquoten sind in der Studie 3160A4-200 zu Baseline hoch (> 80 %), nehmen im weiteren Verlauf jedoch ab (71 % zu Woche 4, im weiteren Verlauf < 63 %). Daher ist die Aussagekraft der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschränkt. Der Gesamt-Score des FACT-Leu wird trotz dieser Einschränkung im Folgenden dargestellt. Auf eine Darstellung der Subskalen wird in diesem Abschnitt aus eben diesem Grund verzichtet. Die entsprechenden Analysen sind jedoch in Anhang 4-G zu finden. Die Rücklaufquoten des FACT-Leu und seiner Subskalen sind Tabelle 4-48 zu entnehmen, die mittleren Veränderungen des FACT-Leu Total Score zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten finden sich in Tabelle 4-49.

Tabelle 4-48: Rücklaufquoten für Endpunkt FACT-Leu und dessen Subskalen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu und Subskalen	
Baseline	
N erwartet	73
n (%) vorliegend FACT-Leu	59 (80,8)
n (%) vorliegend FACT-PWB	52 (71,2)
n (%) vorliegend FACT-SWB	36 (49,3)
n (%) vorliegend FACT-EWB	59 (80,8)
n (%) vorliegend FACT-FWB	56 (76,7)
Woche 4	
N erwartet	70
n (%) vorliegend FACT-Leu	50 (71,4)
n (%) vorliegend FACT-PWB	40 (57,1)
n (%) vorliegend FACT-SWB	30 (42,9)
n (%) vorliegend FACT-EWB	49 (70,0)
n (%) vorliegend FACT-FWB	48 (68,6)
Woche 8	
N erwartet	69
n (%) vorliegend FACT-Leu	43 (62,3)
n (%) vorliegend FACT-PWB	40 (58,0)
n (%) vorliegend FACT-SWB	25 (36,2)
n (%) vorliegend FACT-EWB	41 (59,4)
n (%) vorliegend FACT-FWB	41 (59,4)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu und Subskalen	
Woche 12	
N erwartet	68
n (%) vorliegend FACT-Leu	41 (60,3)
n (%) vorliegend FACT-PWB	33 (48,5)
n (%) vorliegend FACT-SWB	18 (26,5)
n (%) vorliegend FACT-EWB	38 (55,9)
n (%) vorliegend FACT-FWB	39 (57,4)
Woche 24	
N erwartet	62
n (%) vorliegend FACT-Leu	33 (53,2)
n (%) vorliegend FACT-PWB	31 (50,0)
n (%) vorliegend FACT-SWB	16 (25,8)
n (%) vorliegend FACT-EWB	32 (51,6)
n (%) vorliegend FACT-FWB	34 (54,8)
Woche 36	
N erwartet	59
n (%) vorliegend FACT-Leu	28 (47,5)
n (%) vorliegend FACT-PWB	24 (40,7)
n (%) vorliegend FACT-SWB	14 (23,7)
n (%) vorliegend FACT-EWB	27 (45,8)
n (%) vorliegend FACT-FWB	27 (45,8)
Woche 48	
N erwartet	55
n (%) vorliegend FACT-Leu	24 (43,6)
n (%) vorliegend FACT-PWB	24 (43,6)
n (%) vorliegend FACT-SWB	11 (20,0)
n (%) vorliegend FACT-EWB	26 (47,3)
n (%) vorliegend FACT-FWB	26 (47,3)
Woche 60	
N erwartet	48
n (%) vorliegend FACT-Leu	23 (47,9)
n (%) vorliegend FACT-PWB	17 (35,4)
n (%) vorliegend FACT-SWB	11 (22,9)
n (%) vorliegend FACT-EWB	23 (47,9)
n (%) vorliegend FACT-FWB	23 (47,9)
Woche 72	
N erwartet	45
n (%) vorliegend FACT-Leu	22 (48,9)
n (%) vorliegend FACT-PWB	19 (42,2)
n (%) vorliegend FACT-SWB	10 (22,2)
n (%) vorliegend FACT-EWB	22 (48,9)
n (%) vorliegend FACT-FWB	21 (46,7)
Woche 84	
N erwartet	43
n (%) vorliegend FACT-Leu	22 (51,2)
n (%) vorliegend FACT-PWB	21 (48,8)
n (%) vorliegend FACT-SWB	6 (14,0)
n (%) vorliegend FACT-EWB	22 (51,2)
n (%) vorliegend FACT-FWB	22 (51,2)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu und Subskalen	
Woche 96	
N erwartet	39
n (%) vorliegend FACT-Leu	18 (46,2)
n (%) vorliegend FACT-PWB	16 (41,0)
n (%) vorliegend FACT-SWB	5 (12,8)
n (%) vorliegend FACT-EWB	18 (46,2)
n (%) vorliegend FACT-FWB	18 (46,2)
Woche 108	
N erwartet	38
n (%) vorliegend FACT-Leu	2 (5,3)
n (%) vorliegend FACT-PWB	2 (5,3)
n (%) vorliegend FACT-SWB	0
n (%) vorliegend FACT-EWB	2 (5,3)
n (%) vorliegend FACT-FWB	2 (5,3)
Woche 120	
N erwartet	34
n (%) vorliegend FACT-Leu	14 (41,2)
n (%) vorliegend FACT-PWB	11 (32,4)
n (%) vorliegend FACT-SWB	6 (17,6)
n (%) vorliegend FACT-EWB	13 (38,2)
n (%) vorliegend FACT-FWB	14 (41,2)
Woche 132	
N erwartet	30
n (%) vorliegend FACT-Leu	0
n (%) vorliegend FACT-PWB	1 (3,3)
n (%) vorliegend FACT-SWB	0
n (%) vorliegend FACT-EWB	0
n (%) vorliegend FACT-FWB	0
Woche 144	
N erwartet	26
n (%) vorliegend FACT-Leu	13 (50,0)
n (%) vorliegend FACT-PWB	12 (46,2)
n (%) vorliegend FACT-SWB	6 (23,1)
n (%) vorliegend FACT-EWB	12 (46,2)
n (%) vorliegend FACT-FWB	13 (50,0)
Woche 168	
N erwartet	25
n (%) vorliegend FACT-Leu	13 (52,0)
n (%) vorliegend FACT-PWB	11 (44,0)
n (%) vorliegend FACT-SWB	5 (20,0)
n (%) vorliegend FACT-EWB	12 (48,0)
n (%) vorliegend FACT-FWB	13 (52,0)
Woche 192	
N erwartet	20
n (%) vorliegend FACT-Leu	8 (40,0)
n (%) vorliegend FACT-PWB	8 (40,0)
n (%) vorliegend FACT-SWB	3 (15,0)
n (%) vorliegend FACT-EWB	9 (45,0)
n (%) vorliegend FACT-FWB	9 (45,0)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu und Subskalen	
Woche 216	
N erwartet	16
n (%) vorliegend FACT-Leu	8 (50,0)
n (%) vorliegend FACT-PWB	7 (43,8)
n (%) vorliegend FACT-SWB	3 (18,8)
n (%) vorliegend FACT-EWB	7 (43,8)
n (%) vorliegend FACT-FWB	8 (50,0)
Woche 240	
N erwartet	13
n (%) vorliegend FACT-Leu	7 (53,8)
n (%) vorliegend FACT-PWB	6 (46,2)
n (%) vorliegend FACT-SWB	2 (15,4)
n (%) vorliegend FACT-EWB	7 (53,8)
n (%) vorliegend FACT-FWB	7 (53,8)
Woche 264	
N erwartet	12
n (%) vorliegend FACT-Leu	4 (33,3)
n (%) vorliegend FACT-PWB	5 (41,7)
n (%) vorliegend FACT-SWB	1 (8,3)
n (%) vorliegend FACT-EWB	4 (33,3)
n (%) vorliegend FACT-FWB	4 (33,3)
Woche 288	
N erwartet	8
n (%) vorliegend FACT-Leu	5 (62,5)
n (%) vorliegend FACT-PWB	4 (50,0)
n (%) vorliegend FACT-SWB	1 (12,5)
n (%) vorliegend FACT-EWB	5 (62,5)
n (%) vorliegend FACT-FWB	5 (62,5)
Woche 312	
N erwartet	6
n (%) vorliegend FACT-Leu	1 (16,7)
n (%) vorliegend FACT-PWB	1 (16,7)
n (%) vorliegend FACT-SWB	1 (16,7)
n (%) vorliegend FACT-EWB	1 (16,7)
n (%) vorliegend FACT-FWB	1 (16,7)
Woche 336	
N erwartet	5
n (%) vorliegend FACT-Leu	2 (40,0)
n (%) vorliegend FACT-PWB	1 (20,0)
n (%) vorliegend FACT-SWB	0
n (%) vorliegend FACT-EWB	1 (20,0)
n (%) vorliegend FACT-FWB	2 (40,0)
Woche 360	
N erwartet	3
n (%) vorliegend FACT-Leu	1 (33,3)
n (%) vorliegend FACT-PWB	1 (33,3)
n (%) vorliegend FACT-SWB	0
n (%) vorliegend FACT-EWB	1 (33,3)
n (%) vorliegend FACT-FWB	1 (33,3)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu und Subskalen	
Woche 384	
N erwartet	1
n (%) vorliegend FACT-Leu	1 (100)
n (%) vorliegend FACT-PWB	1 (100)
n (%) vorliegend FACT-SWB	0
n (%) vorliegend FACT-EWB	1 (100)
n (%) vorliegend FACT-FWB	0
Behandlungsende	
N erwartet	73
n (%) vorliegend FACT-Leu	37 (50,7)
n (%) vorliegend FACT-PWB	33 (45,2)
n (%) vorliegend FACT-SWB	17 (23,3)
n (%) vorliegend FACT-EWB	36 (49,3)
n (%) vorliegend FACT-FWB	35 (47,9)
EWB: Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; FWB: Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); PWB: Physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SWB: Soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being).	

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt FACT-Leu aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu	
Baseline	
N	59
MW (SD)	123,41 (26,15)
Median	127,47
Min; Max	43,6; 166,0
[95 %-KI]	[116,60; 130,23]
<i>Änderung gegenüber Baseline zu ...</i>	
Woche 4	
N	41
MW (SD)	1,98 (18,67)
Median	2,00
Min; Max	-47,5; 51,3
[95 %-KI]	[-3,92; 7,87]
Woche 8	
N	36
MW (SD)	6,40 (15,94)
Median	5,50
Min; Max	-38,0; 43,3
[95 %-KI]	[1,01; 11,79]
Woche 12	
N	35
MW (SD)	7,18 (18,68)
Median	4,94
Min; Max	-33,0; 60,6
[95 %-KI]	[0,77; 13,60]
Woche 24	
N	30
MW (SD)	1,83 (23,36)
Median	1,75
Min; Max	-48,0; 68,3
[95 %-KI]	[-6,89; 10,55]
Woche 36	
N	23
MW (SD)	7,43 (18,96)
Median	7,00
Min; Max	-21,0; 54,2
[95 %-KI]	[-0,77; 15,63]
Woche 48	
N	20
MW (SD)	5,57 (21,17)
Median	1,58
Min; Max	-22,7; 63,3
[95 %-KI]	[-4,34; 15,48]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu	
Woche 60	
N	19
MW (SD)	4,26 (21,24)
Median	5,17
Min; Max	-21,1; 64,3
[95 %-KI]	[-5,98; 14,50]
Woche 72	
N	19
MW (SD)	5,02 (20,66)
Median	-1,00
Min; Max	-21,0; 58,2
[95 %-KI]	[-4,94; 14,97]
Woche 84	
N	18
MW (SD)	2,24 (20,99)
Median	-2,50
Min; Max	-23,7; 58,3
[95 %-KI]	[-8,20; 12,67]
Woche 96	
N	15
MW (SD)	2,90 (25,67)
Median	1,83
Min; Max	-38,2; 63,1
[95 %-KI]	[-11,32; 17,11]
Woche 108	
N	1
MW (SD)	15,17 (-)
Median	15,17
Min; Max	15,2; 15,2
[95 %-KI]	[-; -]
Woche 120	
N	12
MW (SD)	8,24 (24,81)
Median	5,42
Min; Max	-20,2; 61,3
[95 %-KI]	[-7,52; 24,01]
Woche 132	
N	0
MW (SD)	-
Median	-
Min; Max	-
[95 %-KI]	[-; -]
Woche 144	
N	11
MW (SD)	6,29 (29,62)
Median	10,00
Min; Max	-57,7; 46,3
[95 %-KI]	[-13,61; 26,19]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu	
Woche 168	
N	11
MW (SD)	10,48 (22,27)
Median	7,67
Min; Max	-25,0; 57,9
[95 %-KI]	[-4,48; 25,44]
Woche 192	
N	7
MW (SD)	11,64 (20,75)
Median	0,00
Min; Max	-5,0; 49,5
[95 %-KI]	[-7,55; 30,83]
Woche 216	
N	7
MW (SD)	0,90 (22,41)
Median	3,00
Min; Max	-29,0; 39,0
[95 %-KI]	[-19,82; 21,63]
Woche 240	
N	5
MW (SD)	3,43 (22,52)
Median	18,50
Min; Max	-25,2; 21,0
[95 %-KI]	[-24,52; 31,39]
Woche 264	
N	3
MW (SD)	11,17 (8,04)
Median	14,50
Min; Max	2,0; 17,0
[95 %-KI]	[-8,80; 31,13]
Woche 288	
N	4
MW (SD)	3,71 (14,55)
Median	9,33
Min; Max	-17,8; 14,0
[95 %-KI]	[-19,45; 26,86]
Woche 312	
N	1
MW (SD)	9,50 (-)
Median	9,50
Min; Max	9,5; 9,5
[95 %-KI]	[-; -]
Woche 336	
N	1
MW (SD)	12,83 (-)
Median	12,83
Min; Max	12,8; 12,8
[95 %-KI]	[-; -]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
FACT-Leu	
Woche 360	
N	1
MW (SD)	4,17 (-)
Median	4,17
Min; Max	4,2; 4,2
[95 %-KI]	[-; -]
Woche 384	
N	1
MW (SD)	6,50 (-)
Median	6,50
Min; Max	6,5; 6,5
[95 %-KI]	[-; -]
Behandlungsende	
N	30
MW (SD)	-0,77
Median	17,62 (0,88)
Min; Max	-40,0; 32,0
[95 %-KI]	[-7,35; 5,81]
FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)	

Zu Baseline beträgt der mediane Wert des FACT-Leu 127,47; im weiteren Verlauf sind im Wesentlichen positive Veränderungen zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von meist unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.5).

4.3.2.3.3.6 Unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<p>UE wurden kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten bis 28 Kalendertage nach seiner letzten Dosis der Studienmedikation erfasst^a und mit MedDRA Version 18.0 kodiert. Der Ausgang der UE wurde bis zur vollständigen Wiederherstellung oder einer akzeptablen Stabilisierung nachverfolgt. Die Einschätzung der Schwere der UE erfolgte durch den Prüfarzt anhand der NCI-CTCAE Version 3.0. Die Kodierung der Diagnosen bzw. Symptome wurde anhand von MedDRA Version 18.0 vorgenommen.</p> <p>Dargestellt werden Anzahl und Anteil Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate der SUE ○ „Häufige“ SUE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate der schweren UE ○ „Häufige“ schwere UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ • Zum Therapieabbruch führende UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtrate der zum Therapieabbruch führenden UE ○ „Häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$ • UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.) <ul style="list-style-type: none"> ○ „Häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 20\%$ <p>Als Analysepopulation wird den maßgeblichen Analysen die Safety-Population zugrunde gelegt.</p> <p>Dargestellt wird jeweils die Ereignisrate.</p>
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); NCI: National Cancer Institute; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Studie 3160A4-200 ist eine nicht kontrollierte Studie. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms ist bei Studien dieses Designs generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht interpretierbar.

Im Rahmen dieser Interventionsstudie erfolgte die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse nach guter klinischer Praxis (GCP, Good Clinical Practice)-Standards. Auswertungen der Daten sicherheitsrelevanter Endpunkte wurden auf der Basis der All-treated-Auswertungspopulation durchgeführt. Diese umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73 n (%)
Unerwünschte Ereignisse	
SUE	40 (54,8)
Schwere UE	60 (82,2)
Zum Therapieabbruch führende UE	20 (27,4)
SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Studie 3160A4-200 trat im Laufe der Behandlungsdauer (Median 31 Wochen, Mittelwert 87 Wochen) zuzüglich 4 Wochen Nachbeobachtungszeit bei 54,8 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Schwere UE traten bei 82,2 % der Patienten auf. Zum Therapieabbruch führten UE bei 27,4 % der Patienten. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.6).

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ SUE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73 n (%)
„Häufige“ SUE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %	
SOC: Herzerkrankungen	15 (20,6)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (17,8)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (17,8)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	10 (13,7)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und	10 (13,7)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73 n (%)
Mediastinums	
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl Zysten und Polypen)	8 (11,0)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (6,9)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	5 (6,9)
SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Studie 3160A4-200 traten am häufigsten SUE der SOC „Herzerkrankungen“ auf; dies war bei 20,6 % der Patienten der Fall. SUE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 17,8 % der Patienten auf. Weitere häufigere SUE (Inzidenz von mehr als 5 %) auf SOC-Ebene waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.6).

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73 n (%)
„Häufige“ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (46,6)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	17 (23,3)
SOC: Herzerkrankungen	16 (21,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	15 (20,5)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	14 (19,2)
SOC: Untersuchungen	14 (19,2)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (19,2)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73 n (%)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	13 (17,8)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	8 (11,0)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (8,2)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	5 (6,8)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	4 (5,5)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	4 (5,5)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	4 (5,5)
SOC: Gefäßerkrankungen	4 (5,5)
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Studie 3160A4-200 traten am häufigsten schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf; dies war bei 46,6 % der Patienten der Fall. Schwere UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 23,3 % der Patienten auf; „Herzerkrankungen“ traten bei 21,9 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 5 % Inzidenz hinsichtlich schwerer UE waren „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen des Nervensystems, Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie „Gefäßerkrankungen“. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.6).

Tabelle 4-54: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
„Häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 %	
SOC: Herzerkrankungen	6 (8,2)
SOC: Untersuchungen	4 (5,5)
SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Studie 3160A4-200 führten UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ und „Untersuchungen“ bei mehr als 5 % der Patienten zum Therapieabbruch.

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 20 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
„Häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 20 %	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	66 (90,4)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	56 (76,7)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	46 (63,0)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	44 (60,3)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	42 (57,5)
SOC: Untersuchungen	40 (54,8)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	36 (49,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	35 (48,0)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	31 (42,5)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	28 (38,4)
SOC: Herzerkrankungen	25 (34,3)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	17 (23,3)
SOC: Augenerkrankungen	16 (21,9)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	16 (21,9)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation N = 73
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (20,6)
SOC: Gefäßerkrankungen	15 (20,6)
SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

In der Studie 3160A4-200 traten am häufigsten UE jeglichen Grades der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (90,4 %). UE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Untersuchungen“ traten bei mehr als 50 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 20 % Inzidenz hinsichtlich jeglichen UE waren „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Herzkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Augenerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie „Gefäßerkrankungen“. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7.6).

Zusammenfassend zeigte sich ein mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Bosutinib übereinstimmendes Ergebnis. Charakteristisch für Bosutinib sind vor allem gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhö aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), oder erhöhte Leberwerte (aus der SOC „Untersuchungen“). Diese Ereignisse sind meist transient und können durch vorübergehende Dosisreduktion, Therapieunterbrechung und/ oder die Verabreichung entsprechender Begleitmedikation gut kontrolliert werden.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Subgruppen werden gemäß IQWiG-Methodik dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind [6]. Abweichend hiervon werden, aufgrund ihrer therapeutischen Relevanz, Ergebnisse für die Subgruppen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie immer dargestellt, unabhängig von der Fall- oder Ereigniszahl. Dies liegt darin begründet, dass diese Subgruppen Teilpopulationen abbilden, für die zum Teil unterschiedliche Therapieziele verfolgt werden

und für die somit heterogene Behandlungseffekte zu erwarten sind. Für die Zulassungspopulation beider Studien werden folgende Subgruppen betrachtet:

- Alter
 - Alter < 65 Jahre
 - Alter \geq 65 Jahre
- Geschlecht
 - Weiblich
 - Männlich
- Erkrankungsphase/ Therapielinie
 - Patienten in der CP, Zweitlinientherapie
 - Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie
 - Patienten in der AP
 - Patienten in der BK

Für die Studie 3160A4-200 wurde zusätzlich die Subgruppe Region mit folgender Unterteilung betrachtet:

- Region
 - Region 1: USA, Kanada und Westeuropa
 - Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika
 - Region 3: Übrige Regionen

Für Region wurde die Kategorisierung wie im Dossier zur Erstlinienbehandlung mit Bosutinib verwendet. Die so gebildeten Kategorien umfassen jeweils Länder mit ähnlichem Versorgungsstandard. Subgruppenanalysen nach Region wurden berechnet, jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl in der Subgruppenkategorie Übrige Regionen (7 Patienten) in Modul 4 gemäß Methodik nicht dargestellt [50].

Der für die Kategorisierung des Merkmals Alter gewählte Trennpunkt entspricht mit 65 Jahren einem in klinischen Studien häufig verwendeten Wert, der als sinnvoll erachtet wird, um Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten zu untersuchen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppenanalysen präsentiert. Dabei sei zu beachten, dass aufgrund der einarmigen Evidenz ein Vergleich und somit auch der Interaktionstest fehlen. Daher werden die Subgruppen hier nicht zur Identifikation einer Effektmodifikation analysiert. Eine Effektmodifikation ist auch laut EPAR nicht zu vermuten (siehe Abschnitt 2.4.2 des EPAR, Unterabschnitt Special Populations [3]). Vielmehr werden die Subgruppenanalysen untersucht, um zu beurteilen, inwieweit ein Merkmal ein

prognostischer Faktor sein könnte, d. h. inwieweit das Merkmal mit einem der Endpunkte korreliert sein könnte.

4.3.2.3.3.7.1 Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt OS lagen in den Subgruppen Alter und Geschlecht jeweils mehr als 10 Ereignisse vor. Entsprechend werden die Ergebnisse für diese Subgruppen im Folgenden dargestellt, zusammen mit den Ergebnissen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie, die aufgrund ihrer Relevanz für alle Endpunkte dargestellt werden.

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
OS	
Alter	
< 65 Jahre	
Verstorbene Patienten n/N (%)	26/49 (53,1)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	46,9 [39,4; 61,6]
≥ 65 Jahre	
Verstorbene Patienten n/N (%)	11/24 (45,8)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	59,0 [28,8; 62,4]
Geschlecht	
Weiblich	
Verstorbene Patienten n/N (%)	19/32 (59,4)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	47,5 [42,4; 62,4]
Männlich	
Verstorbene Patienten n/N (%)	18/41 (43,9)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	41,6 [28,8; 69,8]
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Verstorbene Patienten n/N (%)	8/15 (53,3)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	69,8 [26,9; 80,6]

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Verstorbene Patienten n/N (%)	20/26 (76,9)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	43,1 [28,8; 59,0]
Patienten in der AP	
Verstorbene Patienten n/N (%)	7/15 (46,7)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	50,2 [27,8; 85,5]
Patienten in der BK	
Verstorbene Patienten n/N (%)	2/17 (11,8)
Medianes Überleben in Monaten KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	61,6 [NE; NE]
a: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht erreicht; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival)	

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen zum Endpunkt OS (Mortalität) ergaben sich für die Subgruppen Alter und Geschlecht keine Auffälligkeiten. Für die Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie zeigte sich für das Merkmal „BK“ eine numerisch geringere Anzahl an Ereignissen (Tode) als für die restlichen Merkmale der Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass eine Korrelation zwischen dem Endpunkt OS und dem Merkmal BK besteht und das Merkmal BK somit ein prognostischer Faktor sein könnte. An dieser Stelle muss jedoch beachtet werden, dass eine geringe Fallzahl vorliegt sowie keine medizinische Rationale für diese numerisch geringere Anzahl an Ereignissen. Daher kann nicht ausgeschlossen werden, dass dieses Ergebnis auf den Zufall zurückzuführen ist. Abbildung 9 bis Abbildung 16 zeigen die Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS für die Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Erkrankungsphase/ Therapielinie.

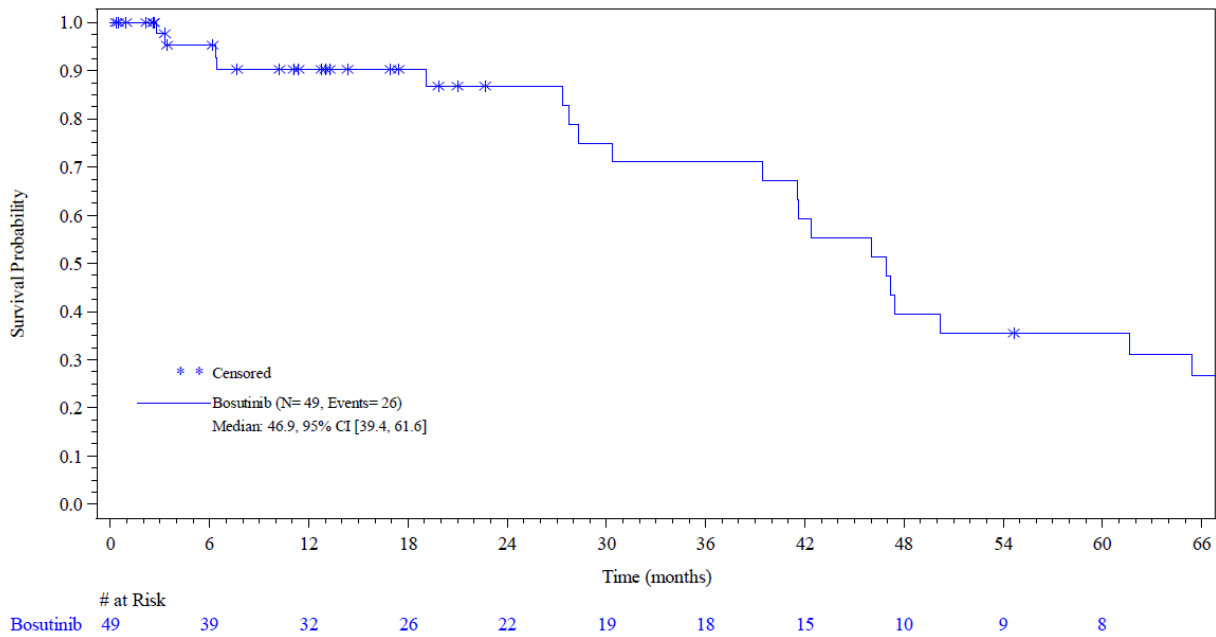


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe < 65 Jahre

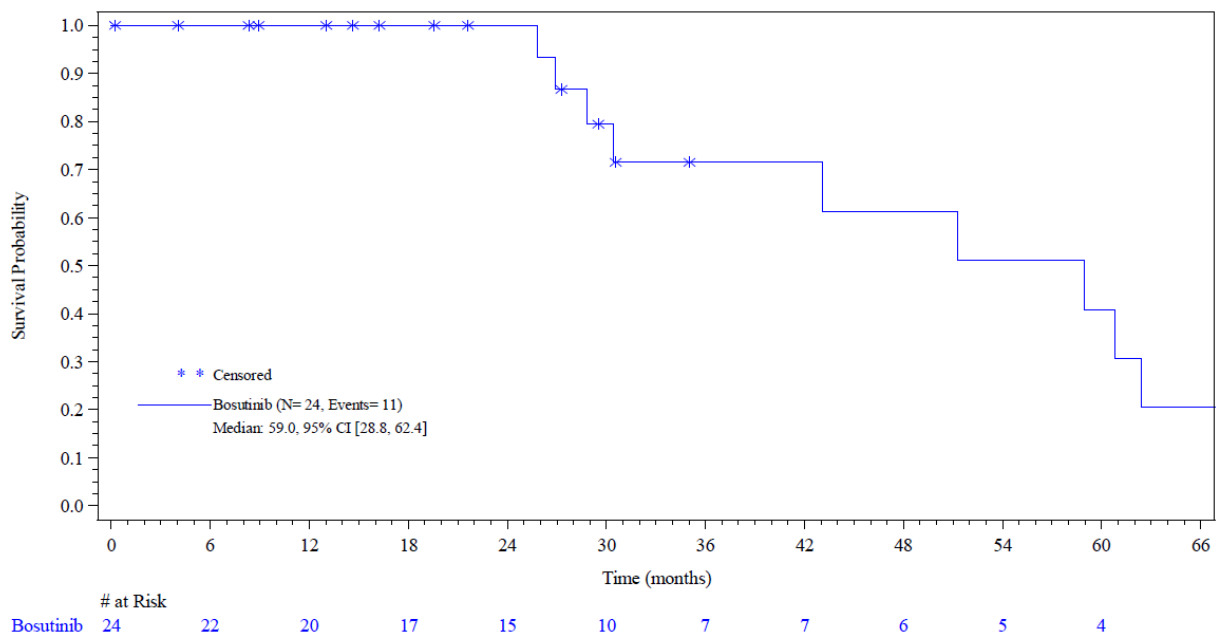


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe ≥ 65 Jahre

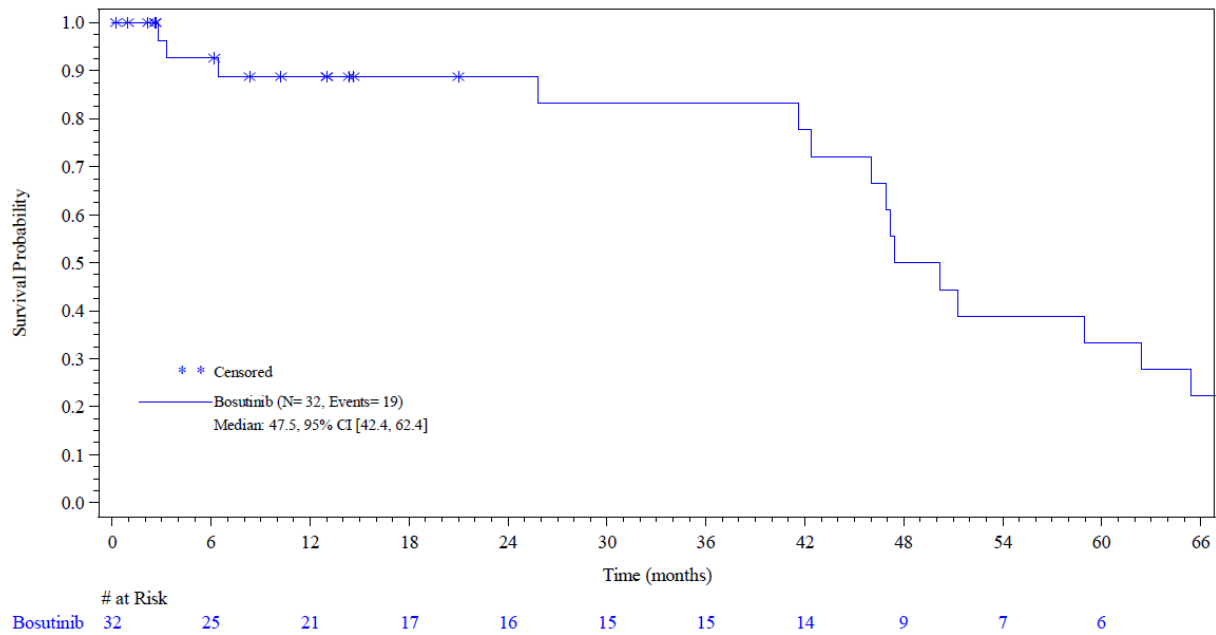


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe weibliches Geschlecht

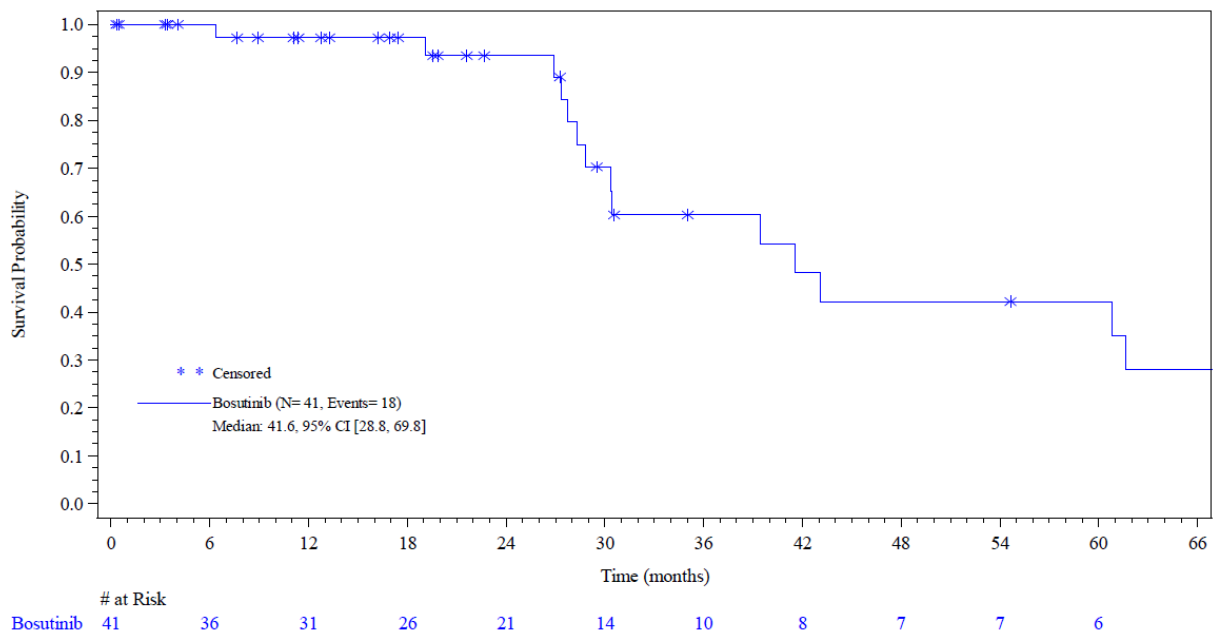


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe männliches Geschlecht

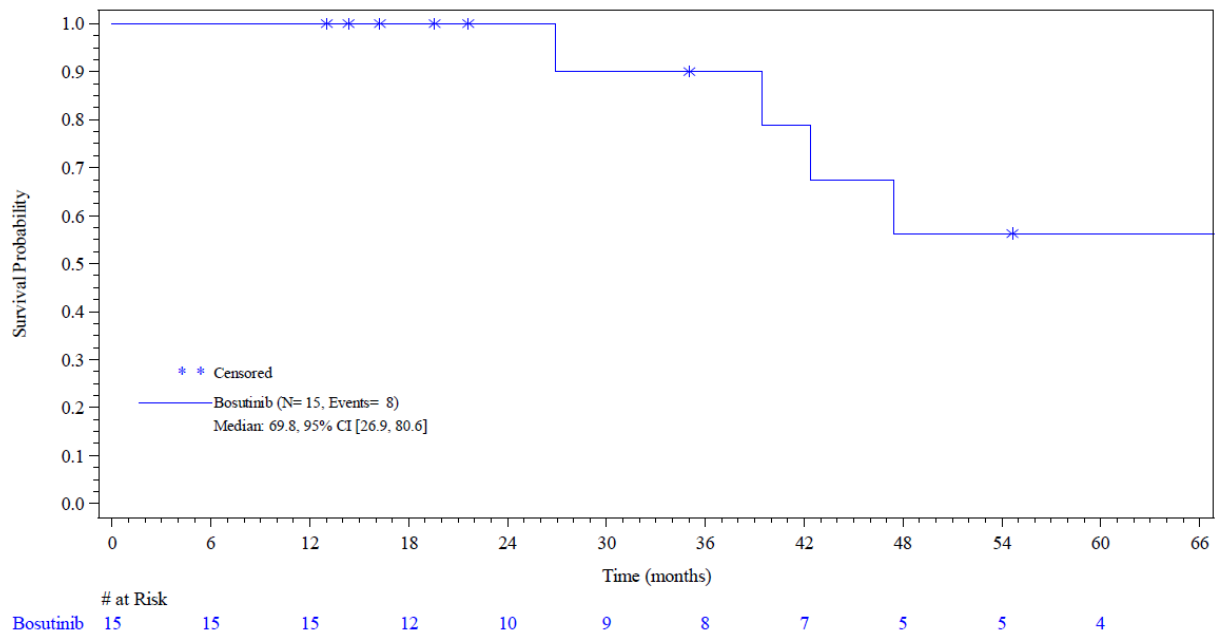


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie

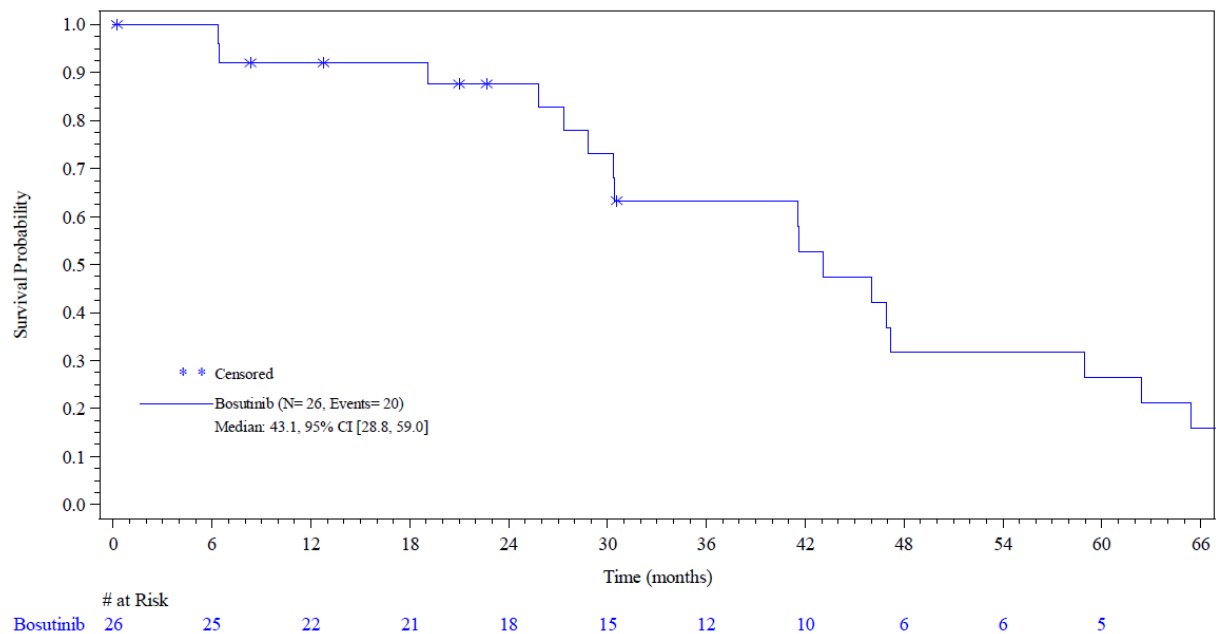


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie

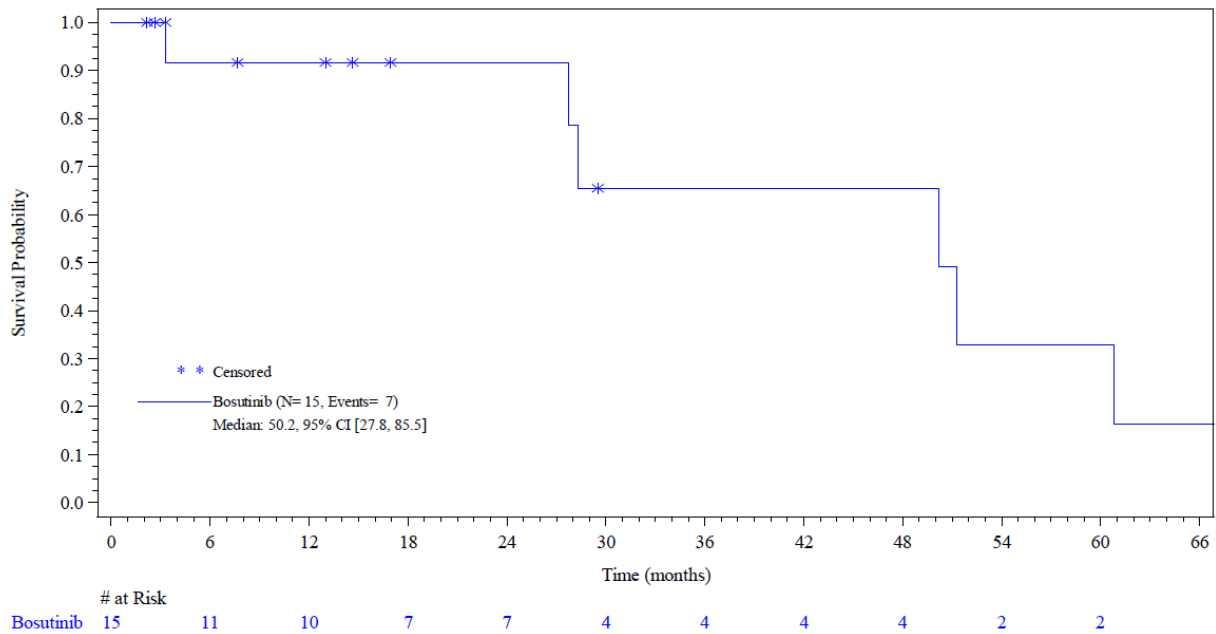


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP

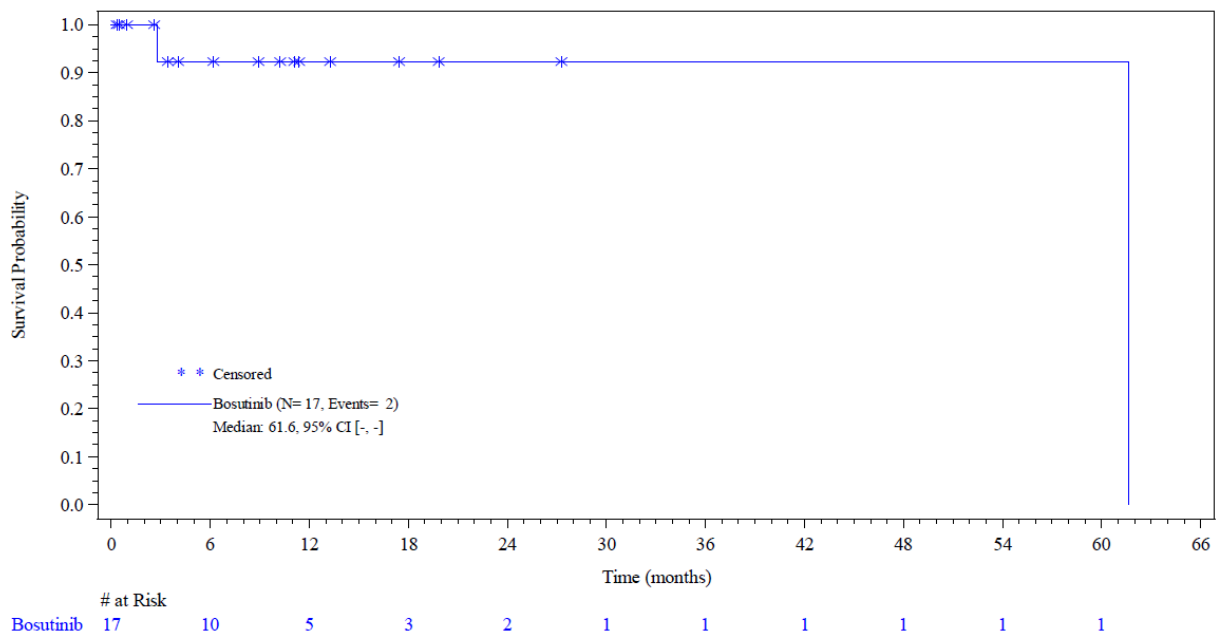


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve der Dauer des OS in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe BK

4.3.2.3.3.7.2 Ansprechen auf die Therapie – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt MMR lagen in keiner der Subgruppen 10 oder mehr Ereignisse vor. Es werden daher nur Subgruppenergebnisse nach Erkrankungsphase/ Therapielinie dargestellt.

Tabelle 4-57: Subgruppenergebnisse für Endpunkt molekulares Ansprechen (MMR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
MMR	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/12 (41,7)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	149,3 [12,0; NE]
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/22 (18,2)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	NE [24,0 NE]
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	NE [71,3; NE]
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/16 (6,3)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	168,9 [NE; NE]
a: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); NE: Nicht erreicht	

Abbildung 17 bis Abbildung 20 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum MMR für die Subgruppen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie

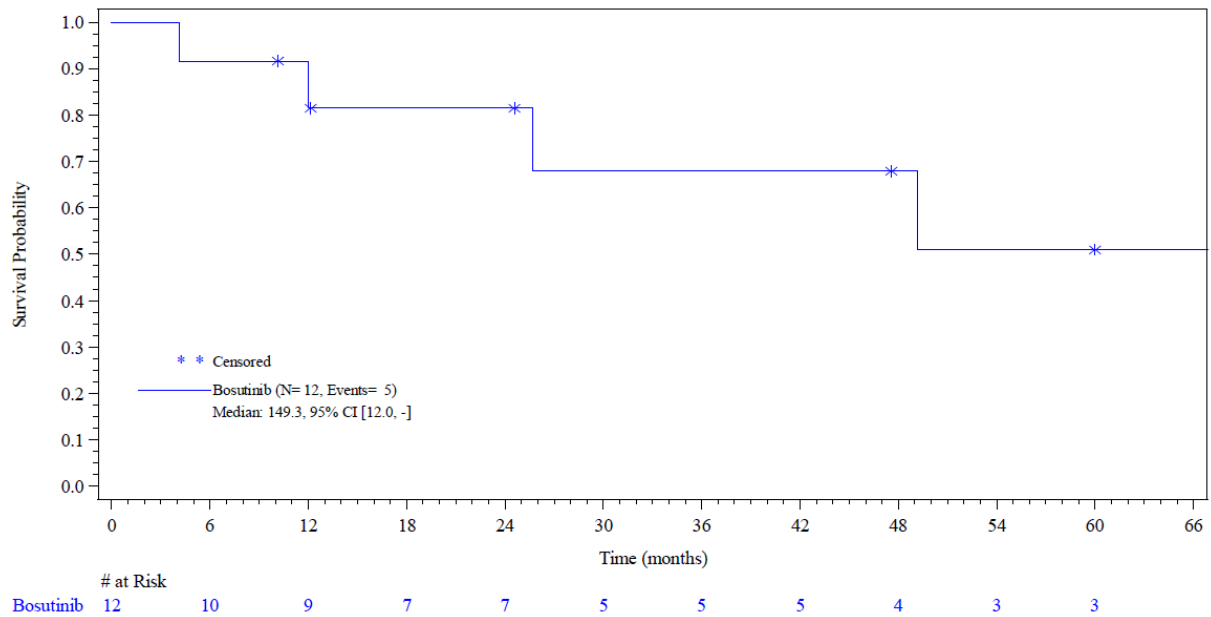


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie

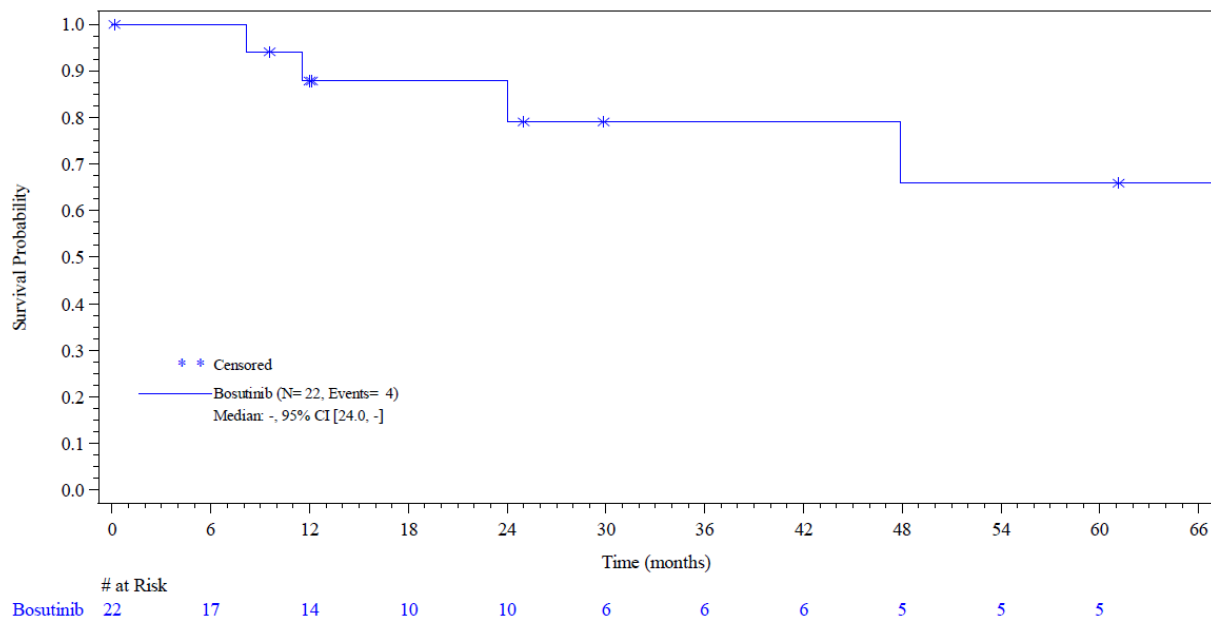


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie

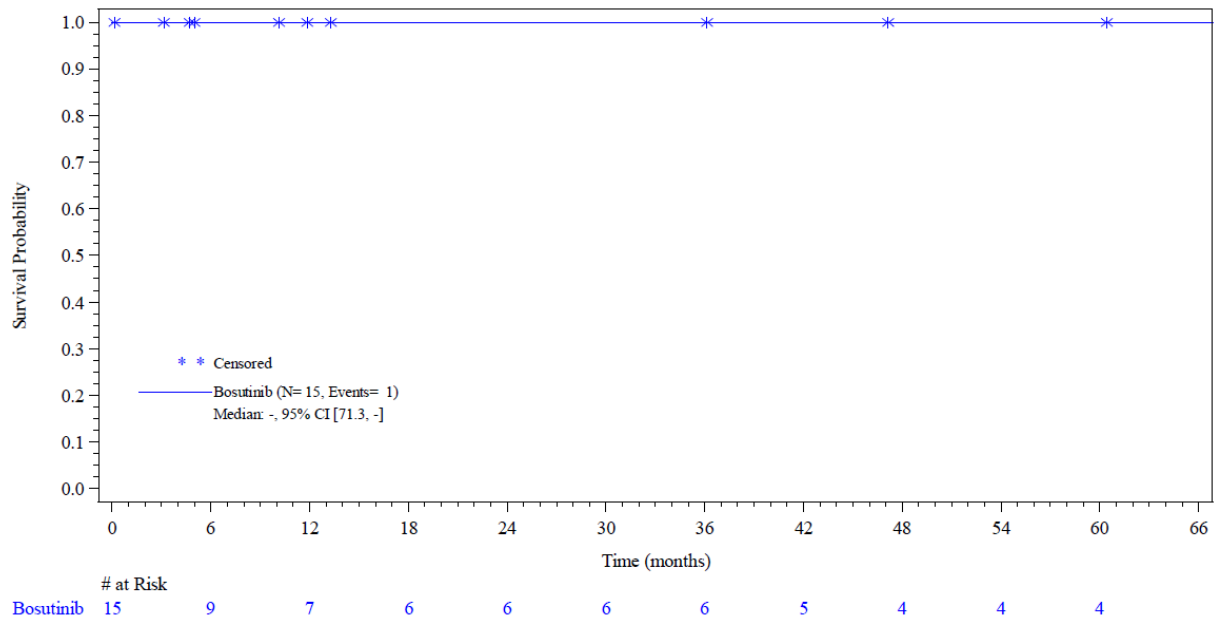


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP

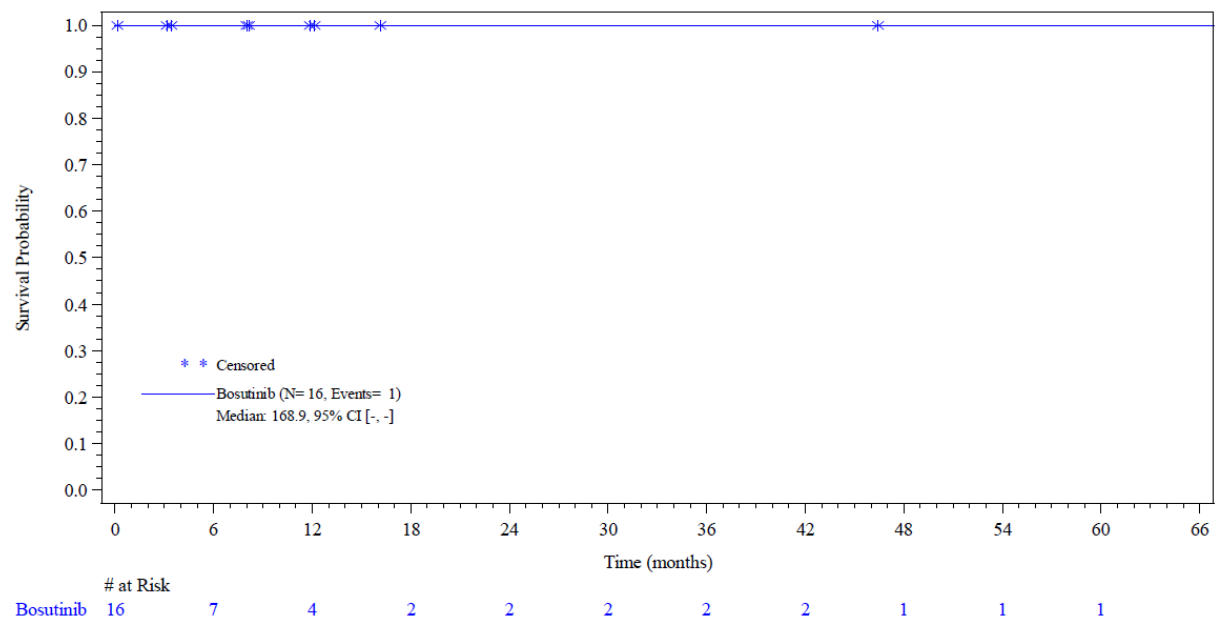


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum MMR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe BK

Für den Endpunkt zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR) lagen in den Subgruppen Alter und Geschlecht jeweils mehr als 10 Ereignisse vor. Entsprechend werden die Ergebnisse für diese Subgruppen im Folgenden dargestellt, zusammen mit den Ergebnissen nach

Erkrankungsphase/ Therapielinie, die aufgrund ihrer Relevanz für alle Endpunkte dargestellt werden.

Tabelle 4-58: Subgruppenergebnisse für Endpunkt zytogenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
MCyR	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	18/43 (41,9)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/23 (39,1)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/29 (41,4)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/37 (40,5)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/15 (60,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/25 (40,0)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/13 (23,1)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/13 (38,5)
CCyR	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/43 (32,6)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	72,0 [24,0; NE]

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/23 (34,8)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	131,3 [24,1; NE]
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/29 (31,0)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	72,0 [12,1; NE]
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/37 (35,1)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	84,0 [24,0; NE]
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/15 (60,0)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	37,4 [12,1; 131,3]
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/25 (28,0)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	NE [24,0; NE]
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/13 (23,1)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	NE [12,1; NE]
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/13 (23,1)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	12,1 [7,0; NE]
a: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); CP: Chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); NE: Nicht erreicht	

Abbildung 21 bis Abbildung 28 zeigen die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR für die Subgruppen nach Alter, Geschlecht und Erkrankungsphase/ Therapielinie

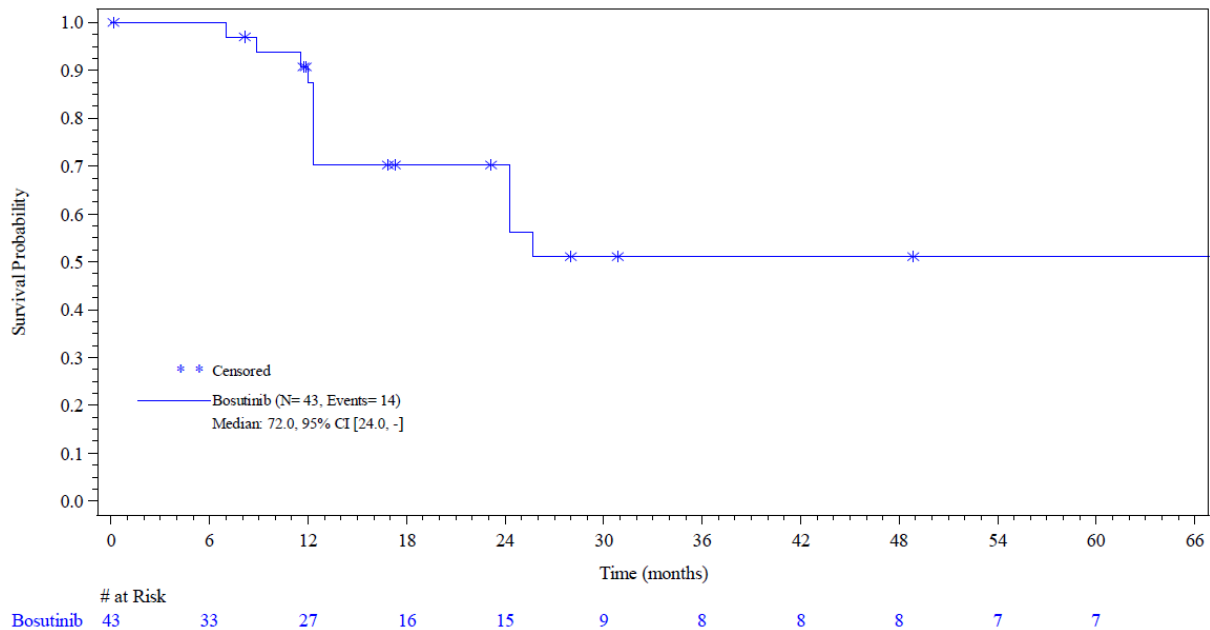


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe < 65 Jahre

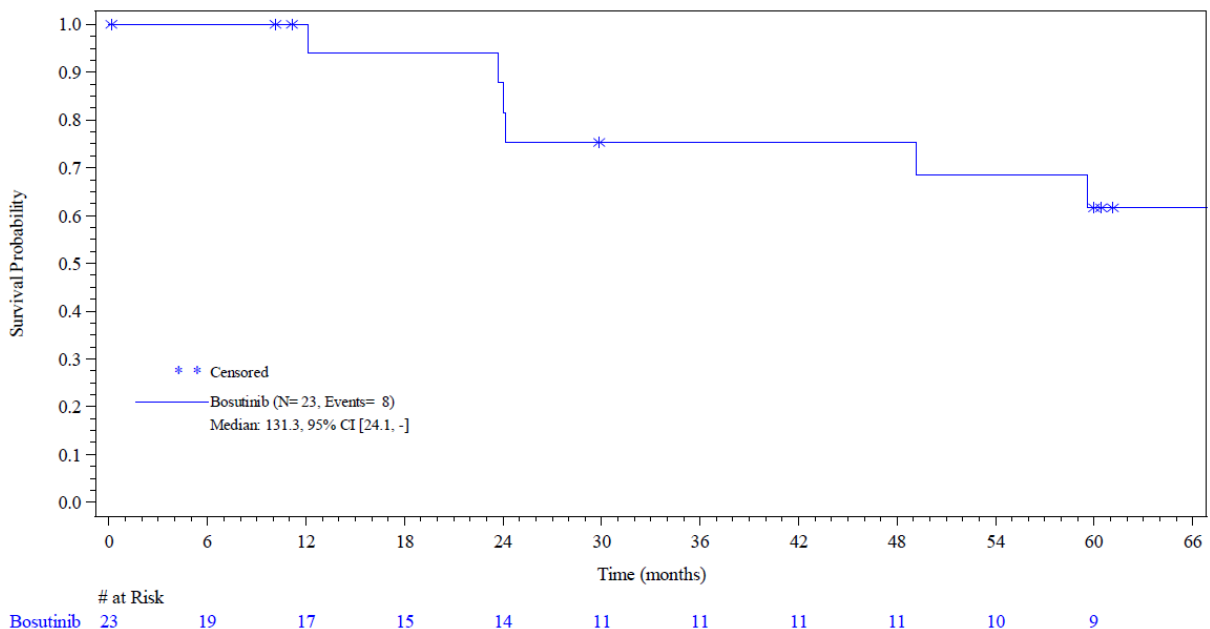


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe ≥ 65 Jahre

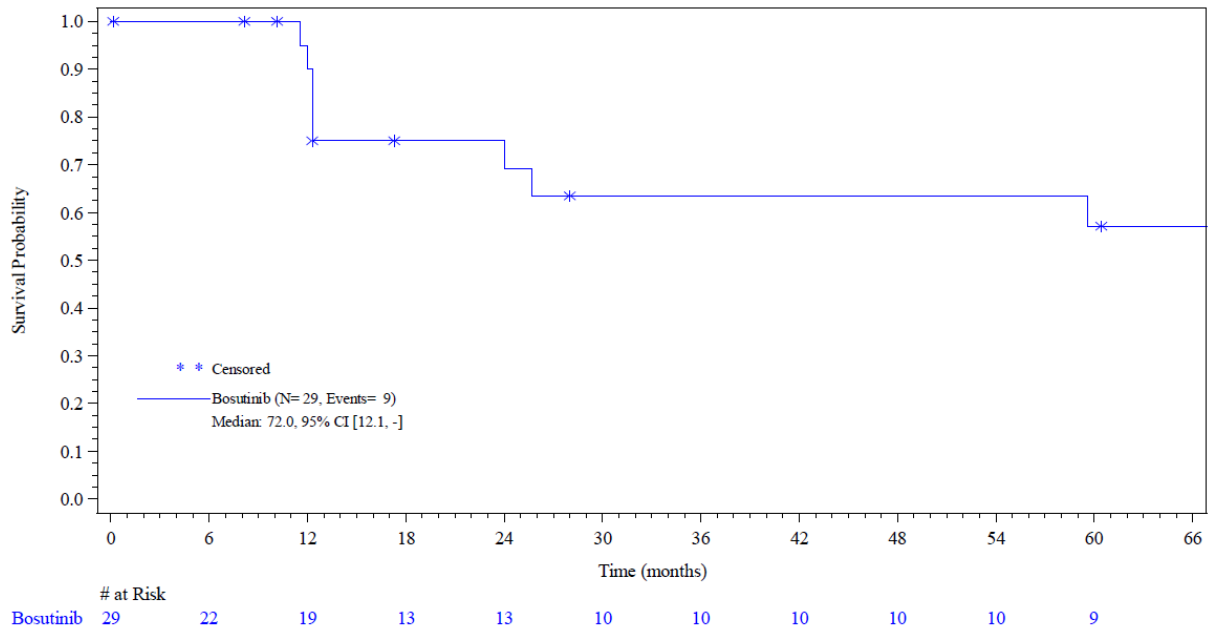


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe weibliches Geschlecht

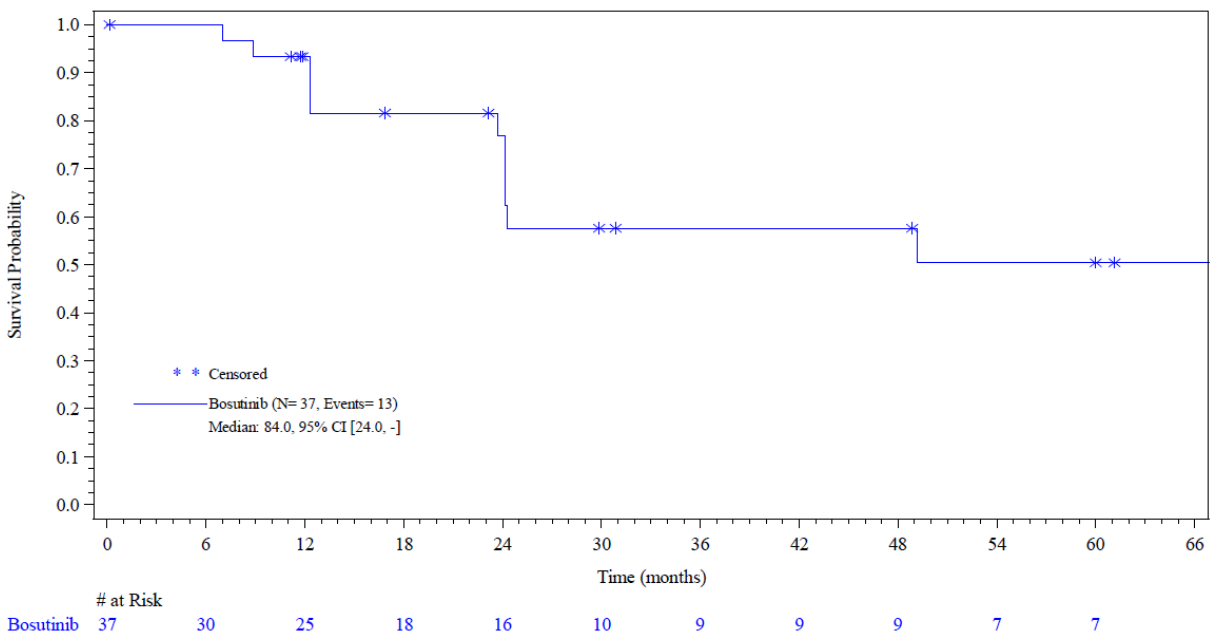


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe männliches Geschlecht

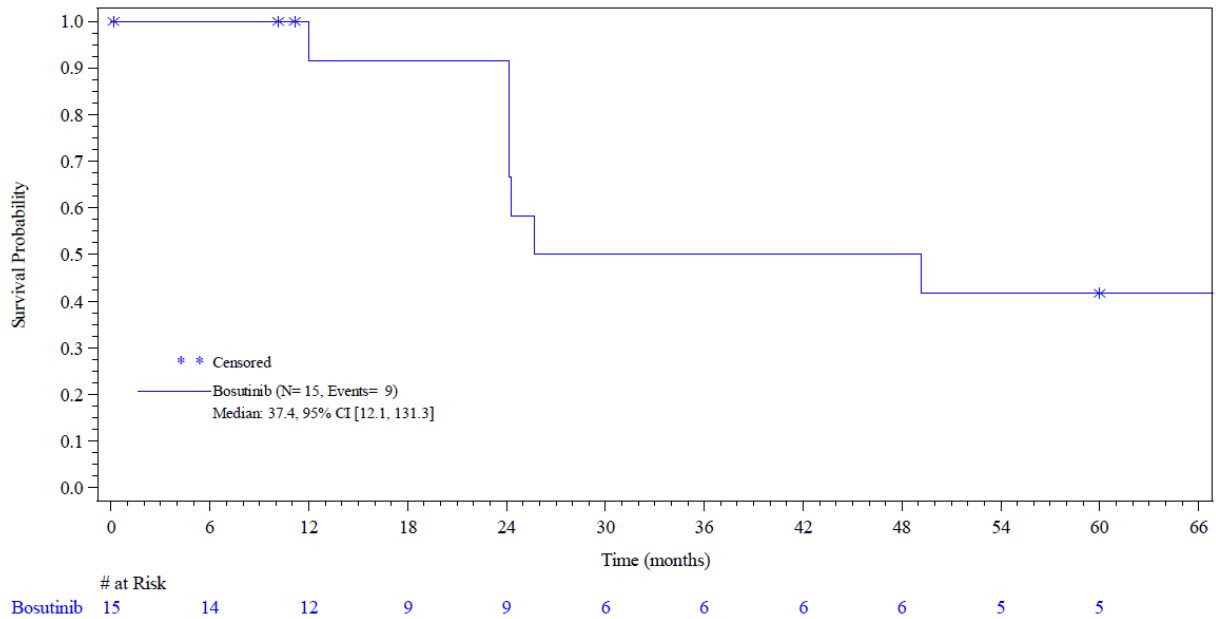


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie

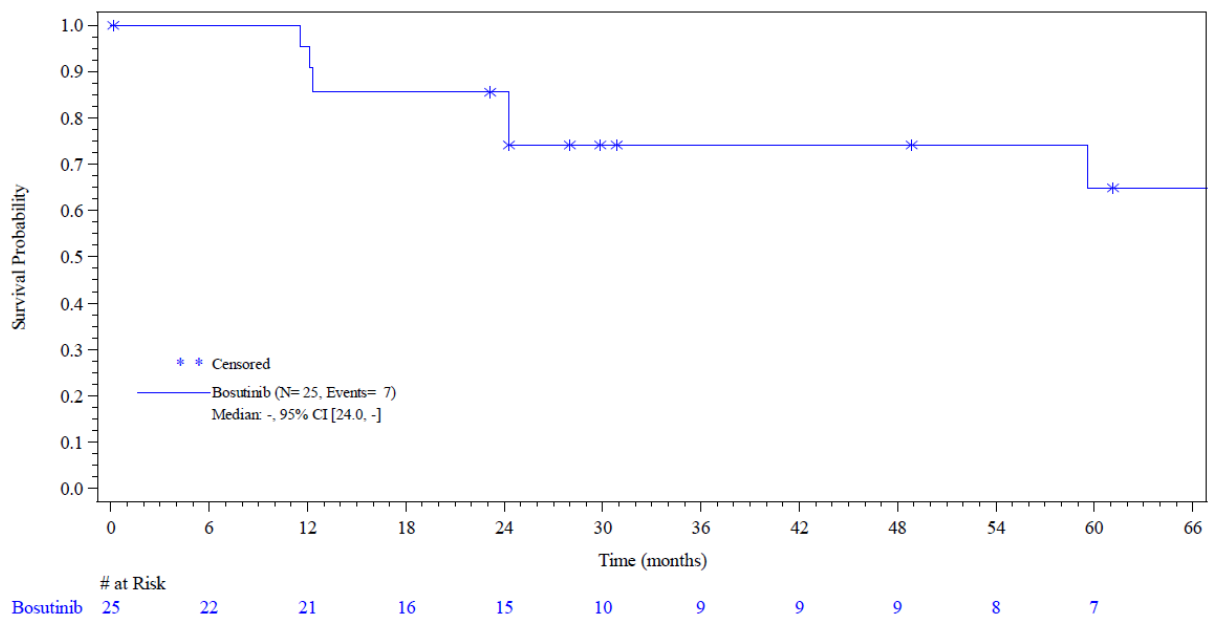


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie

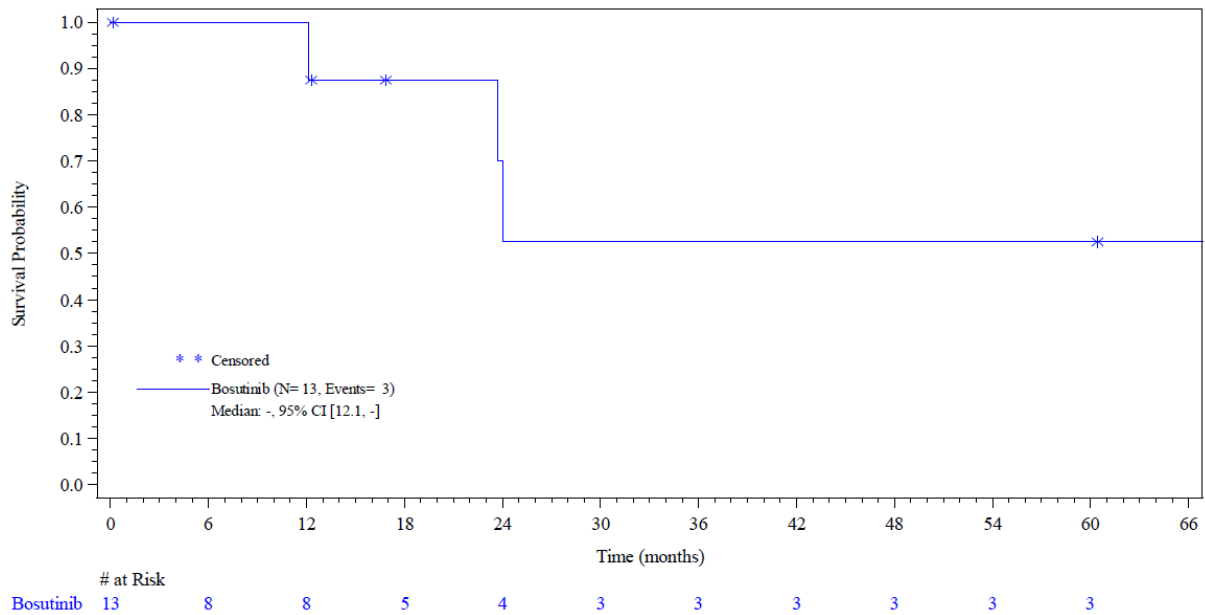


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP

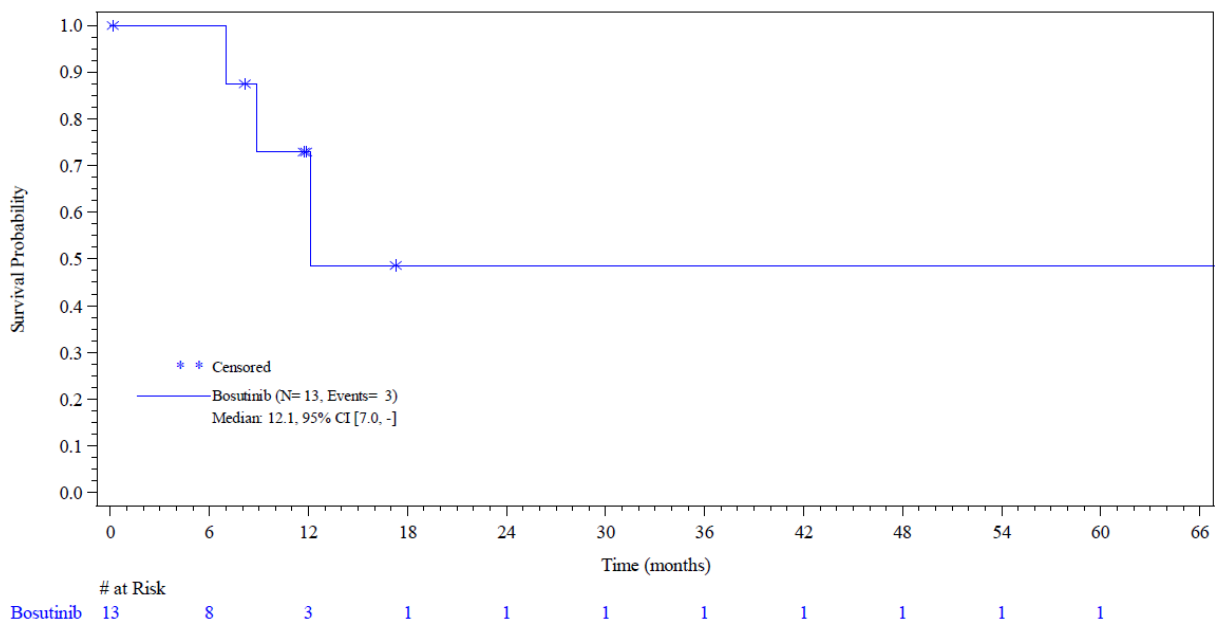


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum CCyR in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe BK

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Morbidität ergaben sich für die Subgruppen Alter und Geschlecht keine Auffälligkeiten. Für die Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie zeigten sich für die jeweiligen Endpunkte teilweise numerisch geringere oder höhere Anzahlen an Events (Ansprechen, z. B. MCyR) für bestimmte Merkmale (z. B. AP oder BK) als für die restlichen Merkmale der Subgruppe

Erkrankungsphase/ Therapielinie. Dies könnte ein Hinweis auf einen prognostischen Faktor sein. Aufgrund der erneut geringen Fallzahl, hat ein Anstieg der Anzahl um ein weiteres Event einen größeren Einfluss auf die relative Häufigkeit oder den Mittelwert, sodass hier nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Ergebnis auf den Zufall zurückzuführen ist.

4.3.2.3.3.7.3 Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK lagen in keiner der Subgruppen 10 oder mehr Ereignisse vor. Es werden daher nur Subgruppenergebnisse nach Erkrankungsphase/ Therapielinie dargestellt.

Tabelle 4-59: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Transformation in die AP/ BK	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/14 (0,0)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	-
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	NE [NE; NE]
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis ^b n/N (%)	0/13 (0,0)
Mediane Ereigniszeit in Wochen KM-Schätzer [95 %-KI] ^a	-
a: Basierend auf der Brookmeyer-Crowley-Methode b: Transformation in die BK AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; KI: Konfidenzintervall; KM: Kaplan-Meier; NE: Nicht erreicht	

Abbildung 29 bis Abbildung 31 zeigen die Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase für die Subgruppen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie, mit Ausnahme der Patienten in der BK, da für diese keine weitere Progression möglich ist.

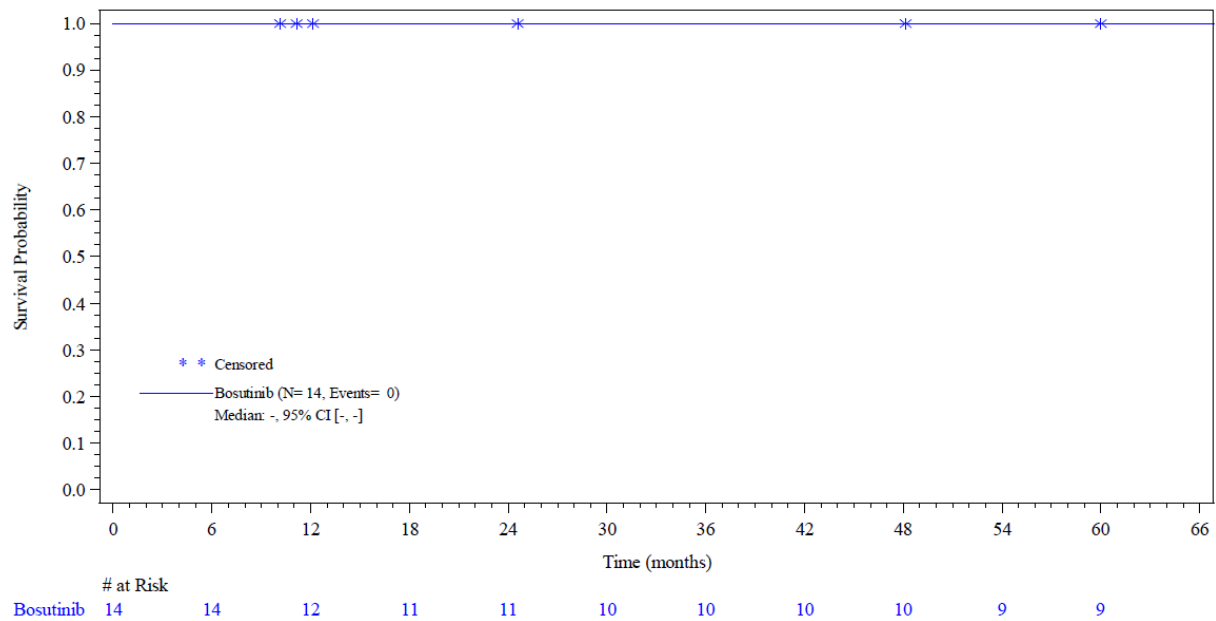


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Zweitlinie

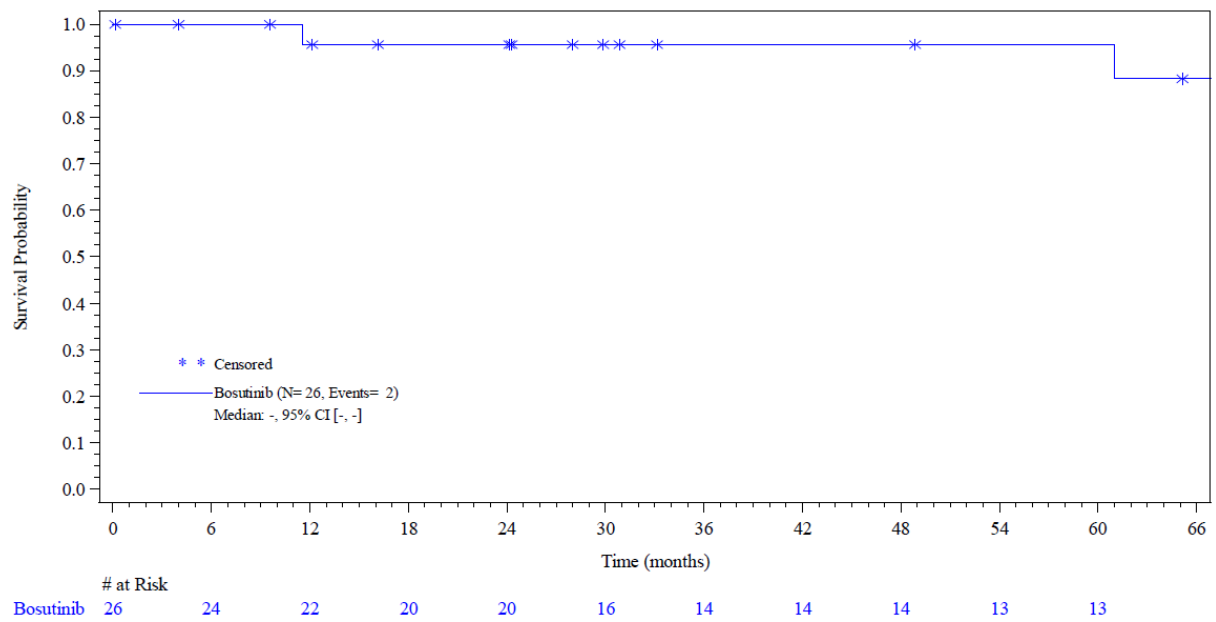


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe CP-Dritt- und Viertlinie

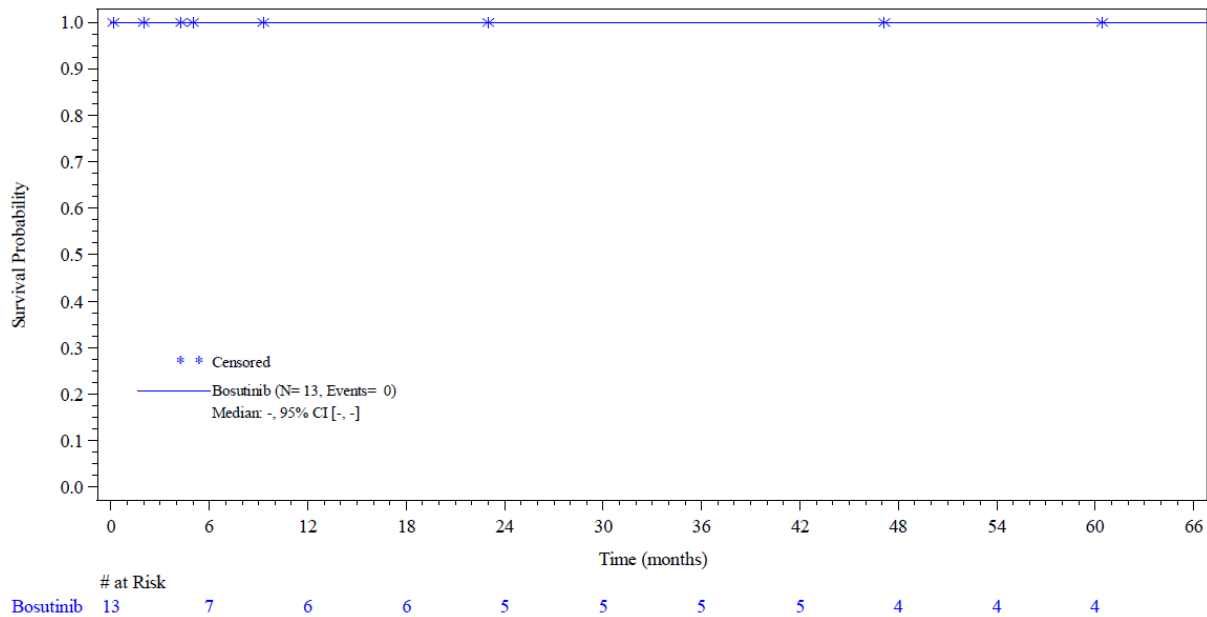


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK) in der Studie 3160A4-200 für die Subgruppe AP

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Morbidität ergaben sich für die Subgruppen Alter und Geschlecht keine Auffälligkeiten. Für die Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie zeigten sich für die jeweiligen Endpunkte teilweise numerisch geringere oder höhere Anzahlen an Events für bestimmte Merkmale (z. B. AP oder BK) als für die restlichen Merkmale der Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie. Dies könnte ein Hinweis auf einen prognostischen Faktor sein. Aufgrund der erneut geringen Fallzahl, hat ein Anstieg der Anzahl um ein weiteres Event einen größeren Einfluss auf die relative Häufigkeit oder den Mittelwert, sodass hier nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Ergebnis auf den Zufall zurückzuführen ist.

4.3.2.3.3.7.4 Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt EQ-5D VAS lagen in den Subgruppen Alter und Geschlecht jeweils mehr als 10 Ereignisse vor. Entsprechend werden die Ergebnisse für diese Subgruppen im Folgenden dargestellt, zusammen mit den Ergebnissen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie, die aufgrund ihrer Relevanz für alle Endpunkte dargestellt werden.

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse nach Alter und Geschlecht für Endpunkt EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
EQ-5D VAS		
Alter	< 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Baseline N; MW (SD); Median; Min; Max; [95 %-KI]	43; 60,23 (30,32); 68,00 0,0; 100,0; [50,90; 69,57]	17; 69,24 (19,76); 70,00 9,0; 98,0; [59,08; 79,39]
Woche 4 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	29; 1,05 (19,14); 0,00 -59,0; 30,0; [-8,23; 8,33]	10; 5,10 (29,47); -8,00 -18,0; 81,0; [-15,98; 26,18]
Woche 8 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	26; 4,90 (31,99); 0,75 -72,0; 77,5; [-8,02; 17,82]	11; 12,00 (25,48); 5,00 -10,0; 81,0; [-5,12; 29,12]
Woche 12 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	25; 14,88 (28,99); 6,00 -28,0; 80,0; [2,91; 26,85]	9; 0,06 (26,47); 5,00 -62,5; 30,0; [-20,29; 20,40]
Woche 24 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	19; 2,32 (27,07); 0,00 -65,0; 77,5; [-10,73; 15,36]	11; 4,18 (37,06); 0,00 -62,0; 81,0 [-20,71; 29,08]
Woche 36 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	16; 2,09 (32,58); 3,50 -84,0; 77,5; [-15,27; 19,46]	8; 17,38 (28,66); 9,00 -8,0; 81,0; [-6,58; 41,33]
Woche 48 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	15; 8,53 (16,99); 4,00 -25,0; 42,5; [-0,87; 17,94]	8; 14,50 (26,58); 7,50 -10,0; 76,0; [-7,72; 36,72]
Woche 60 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	13; 9,81 (28,86); 5,00 -43,0; 85,5; [-7,63; 27,25]	7; 15,00 (33,67); 10,00 -25,0; 81,0; [-16,14; 46,14]
Woche 72 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	14; 18,36 (28,44); 8,50 -10,0; 86,0; [1,93; 34,78]	6; 15,83 (35,89); 8,00 -20,0; 82,0; [-21,83; 53,49]
Woche 84 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	13; 23,23 (30,58); 10,00 -5,0; 87,0; [4,75; 41,71]	6; 10,50 (37,44); 2,50 -20,0; 82,0; [-28,79; 49,79]
Woche 96 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	12; 16,13 (27,85); 10,00 -11,0; 86,0; [-1,57; 33,82]	4; -13,75 (27,46); -6,50 -53,0; 11,0; [-57,45; 29,95]
Woche 108 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 14,00 (22,63); 14,00 -2,0; 30,0; [-189,3; 217,30]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 120 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	9; 12,61 (25,21); 10,00 -33,0; 51,5; [-6,76; 31,99]	4; -2,00 (8,52); -4,00 -10,0; 10,0 (-15,56; 11,56)

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
EQ-5D VAS		
Woche 132 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -1,00 (-); -1,00 -1,0; -1,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 144 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	9; 14,50 (15,71); 10,00 -2,0; 40,0; [2,42; 26,58]	4; -8,50 (23,10); -4,50 -40,0; 15,0; [-45,26; 28,26]
Woche 168 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	9; 17,17 (15,33); 10,00 -2,0; 40,0; [5,39; 28,95]	2; 3,50 (16,26); 3,50 -8,0; 15,0; [-142,6; 149,62]
Woche 192 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; 7,56 (15,61); 7,50 -18,0; 34,5; [-5,49; 20,62]	2; -9,00 (12,73); -9,00 -18,0; 0,0; [-123,4; 105,36]
Woche 216 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	6; 13,42 (16,10); 11,00 -5,0; 38,5; [-3,48; 30,31]	2; -32,50 (6,36); -32,50 -37,0; -28,0; [-89,68; 24,68]
Woche 240 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	4; 13,63 (18,20); 10,00 -2,0; 36,5; [-15,33; 42,58]	1; -16,00 (-); -16,00 -16,0; -16,0; [-; -]
Woche 264 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 15,17 (35,06); -2,00 -8,0; 55,5; [-71,92; 102,26]	1; -20,00 (-); -20,00 -20,0; -20,0; [-; -]
Woche 288 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 3,17 (23,53); -1,00 -18,0; 28,5; [-55,28; 61,61]	1; -25,00 (-); -25,00 -25,0; -25,0; [-; -]
Woche 312 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -1,00 (-); -1,00 -1,0; -1,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 336 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 360 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 384 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Behandlungsende Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	23; 3,72 (27,39); 1,00 -42,0; 80,0; [-8,13; 15,56]	7; 5,43 (24,14); 10,00 -40,0; 32,0; [-16,89; 27,75]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
EQ-5D VAS		
Geschlecht	Weiblich	Männlich
Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	28; 60,75 (31,43); 70,00 5,0; 100,0; [48,56; 72,94]	32; 64,56 (24,73); 70,00 0,0; 100,0; [55,65; 73,48]
Woche 4 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	16; 0,34 (10,34); 0,00 -10,0; 29,5; [-5,16; 5,85]	23; 3,30 (27,39); 5,00 -59,0; 81,0; [-8,54; 15,15]
Woche 8 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	15; 12,30 (26,34); 0,00 -10,0; 77,5; [-2,29; 26,89]	22; 3,41 (32,40); 10,00 -72,0; 81,0; [-10,96; 17,77]
Woche 12 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	19; 14,05 (32,70); 0,00 -28,0; 80,0; [-1,71; 29,81]	15; 7,03 (23,26); 10,00 -62,5; 35,0; [-5,85; 19,91]
Woche 24 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	16; 4,19 (26,59); 0,00 -39,0; 77,5; [-9,98; 18,36]	14; 1,64 (35,40); 2,50 -65,0; 81,0; [-18,79; 22,08]
Woche 36 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	11; 9,41 (23,73); 0,00 -8,0; 77,5; [-6,53; 25,35]	13; 5,31 (37,84); 10,00 -84,0; 81,0; [-17,56; 28,18]
Woche 48 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	13; 7,15 (14,27); 0,00 -10,0; 42,5; [-1,47; 15,77]	10; 15,10 (26,61); 10,00 -25,0; 76,0; [-3,93; 34,13]
Woche 60 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	10; 10,05 (29,79); 0,25 -25,0; 85,5; [-11,26; 31,36]	10; 13,20 (31,42); 10,00 -43,0; 81,0; [-9,28; 35,68]
Woche 72 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	11; 15,27 (33,39); 0,00 -20,0; 86,0; [-7,16; 37,70]	9; 20,44 (26,70); 10,00 -8,0; 82,0; [-0,08; 40,97]
Woche 84 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	10; 22,20 (36,70); 7,50 -20,0; 87,0; [-4,16; 48,36]	9; 16,00 (28,71); 10,00 -18,0; 82,0; [-6,07; 38,07]
Woche 96 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	9; 11,39 (39,20); 8,00 -53,0; 86,0; [-18,74; 41,52]	7; 5,14 (13,07); 10,00 -11,0; 20,0; [-6,94; 17,23]
Woche 108 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	1; 30,00 (-); 30,00 30,0; 30,0; [-; -]
Woche 120 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	6; 9,08 (21,85); 2,50 -10,0; 51,5; [-13,84; 32,01]	7; 7,29 (24,14); 10,00 -33,0; 40,0; [-15,04; 29,61]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
EQ-5D VAS		
Woche 132 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -1,00 (-); -1,00 -1,0; -1,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 144 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	6; 1,75 (24,29); 2,00 -40,0; 33,5; [-23,74; 27,24]	7; 12,29 (17,00); 10,00 -8,0; 40,0; [-3,43; 28,01]
Woche 168 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 16,50 (13,84); 15,00 -2,0; 33,5; [-0,68; 33,68]	6; 13,17 (18,18); 7,50 -8,0; 40,0; [-5,91; 32,25]
Woche 192 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	4; 9,38 (17,01); 2,50 -2,0; 34,5; [-17,69; 36,44]	6; 0,83 (15,90); 5,00 -18,0; 20,0; [-15,86; 17,52]
Woche 216 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 11,17 (23,80); 0,00 -5,0; 38,5; [-47,96; 70,30]	5; -3,60 (27,19), 10,00 -37,0; 25,0; [-37,36; 30,16]
Woche 240 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 17,25 (27,22); 17,25 -2,0; 36,5; [-227,3; 261,84]	3; 1,33 (18,04); 0,00 -16,0; 20,0; [-43,47; 46,14]
Woche 264 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 26,75 (40,66); 26,75 -2,0; 55,5; [-338,6; 392,05]	2; -14,00 (8,49); -14,00 -20,0; -8,0; [-90,24; 62,24]
Woche 288 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 13,75 (20,86); 13,75 -1,0; 28,5; [-173,7; 201,17]	2; -21,50 (4,95); -21,50 -25,0; -18,0; [-65,97; 22,97]
Woche 312 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -1,00 (-); -1,00 -1,0; -1,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 336 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 360 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 384 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Behandlungsende Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	15; 8,03 (30,75); -1,00 -40,0; 80,0; [-9,00; 25,06]	15; 0,20 (21,24); 0,00 -42,0; 32,0; [-11,56; 11,96]
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsstatus/ Therapielinie für Endpunkt EQ-5D VAS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation				
EQ-5D VAS				
Krankheitsstatus/Therapielinie	Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	Patienten in der AP	Patienten in der BK
Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	11; 58,00 (27,03); 70,00 9,0; 85,0; [39,84; 76,16]	21; 66,10 (28,32); 70,00 6,5; 100,0; [53,20; 78,99]	13; 63,15 (26,21); 70,00 20,0; 98,0; [47,32; 78,99]	15; 61,33 (31,34); 70,00 0,0; 100,0; [43,98; 78,69]
Woche 4 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	7; 13,43 (30,32); 0,00 -6,0; 81,0; [-14,61; 41,47]	16; -4,16 (16,13); -2,50 -38,0; 29,5; [-12,75; 4,44]	10; -1,60 (25,23); 1,00 -59,0; 30,0; [-19,65; 16,45]	6; 11,67 (12,91); 15,00 -10,0; 25,0; [-1,88; 25,21]
Woche 8 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	10; 12,60 (25,38); 7,50 -10,0; 81,0; [-5,56; 30,76]	16; -2,28 (37,02); 0,25 -72,0; 77,5; [-22,01; 17,45]	4; 12,50 (17,08); 15,00 -10,0; 30,0; [-14,68; 39,68]	7; 17,14 (21,19); 10,00 0,0; 55,0; [-2,45; 36,74]
Woche 12 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; 7,94 (36,68); 7,50 -62,5; 71,0; [-22,73; 38,60]	18; 7,67 (25,52); 5,00 -28,0; 77,5; [-5,03; 20,36]	4; 7,75 (16,05); 4,00 -7,0; 30,0; [-17,79; 33,29]	4; 35,00 (33,42); 30,00 0,0; 80,0; [-18,17; 88,17]
Woche 24 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; 3,00 (39,61); 2,50 -62,0; 81,0; [-30,11; 36,11]	16; 1,63 (31,41); 0,00 -65,0; 77,5; [-15,11; 18,36]	4; 6,25 (17,67); 0,50 -8,0; 32,0; [-21,87; 34,37]	2; 7,50 (10,61); 7,50 0,0; 15,0; [-87,80; 102,80]
Woche 36 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	7; 14,43 (29,71); 3,00 -2,0; 81,0; [-13,05; 41,91]	10; -1,25 (41,14); 0,00 -84,0; 77,5; [-30,68; 28,18]	5; 11,80 (16,83); 9,00 -8,0; 30,0; [-9,10; 32,70]	2; 12,50 (3,54); 12,50 10,0; 15,0; [-19,27; 44,27]
Woche 48 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; 17,00 (25,95); 7,50 0,0; 76,0; [-4,70; 38,70]	11; 7,09 (17,55); 4,00 -25,0; 42,5; [-4,70; 18,88]	3; 6,67 (20,82) 0,00 -10,0; 30,0; [-45,04; 58,38]	1; 10,00 (-); 10,00 10,0; 10,0; [-; -]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation			
EQ-5D VAS				
Woche 60 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	6; 19,67 (31,21); 10,00 -5,0; 81,0; [-13,08; 52,42]	11; 7,95 (32,79); 0,50 -43,0; 85,5; [-14,07; 29,98]	2; 11,00 (26,87); 11,00 -8,0; 30,0; [-230,4; 252,42]	1; 5,00 (-); 5,00 5,0; 5,0; [-; -]
Woche 72 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 25,80 (33,33); 10,00 0,0; 82,0; [-15,59; 67,19]	11; 18,27 (31,51); 7,00 -20,0; 86,0; [-3,57; 40,11]	3; 4,00 (22,54); -8,00 -10,0; 30,0; [-51,99; 59,99]	1; 10,00 (-); 10,00 10,0; 10,0; [-; -]
Woche 84 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 23,40 (33,58); 10,00 0,0; 82,0; [-18,30; 65,10]	10; 20,60 (37,55); 4,50 -20,0; 87,0; [-6,26; 47,46]	3; 7,33 (24,11); 10,00 -18,0; 30,0; [-52,56; 67,23]	1; 20,00 (-); 20,00 20,0; 20,0; [-; -]
Woche 96 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	4; 3,75 (13,77); 2,50 -10,0; 20,0; [-18,16; 25,66]	8; 11,69 (41,96); 5,00 -53,0; 86,0; [-23,39; 46,77]	3; 6,67 (14,05); 8,00 -8,0; 20,0; [-28,23; 41,56]	1; 10,00 (-); 10,00 10,0; 10,0; [-; -]
Woche 108 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	1; 30,00 (-); 30,00 30,0; 30,0; [-; -]	0; -(-); - -; -; [-; -]
Woche 120 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 15,67 (22,72); 12,00 -5,0; 40,0; [-40,78; 72,11]	7; 3,07 (25,51); 0,00 -33,0; 51,5; [-20,52; 26,66]	2; 13,50 (23,33); 13,50 -3,0; 30,0; [-196,2; 223,15]	1; 10,00 (-); 10,00 10,0; 10,0; [-; -]
Woche 132 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; -1,00 (-); -1,00 -1,0; -1,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 144 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 16,33 (21,22); 10,00 -1,0; 40,0; [-36,38; 69,05]	7; 2,21 (22,20); 4,00 -40,0; 33,5; [-18,32; 22,75]	2; 11,00 (26,87); 11,00 -8,0; 30,0; [-230,4; 252,42]	1; 10,00 (-); 10,00 10,0; 10,0; [-; -]
Woche 168 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 25,00 (21,21); 25,00 10,0; 40,0; [-165,6; 215,59]	6; 14,08 (13,72); 12,50 -2,0; 33,5; [-0,32; 28,48]	2; 11,00 (26,87); 11,00 -8,0; 30,0; [-230,4; 252,42]	1; 5,00 (-); 5,00 5,0; 5,0; [-; -]

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation				
EQ-5D VAS				
Woche 192 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 5,50 (7,78); 5,50 0,0; 11,0; [-64,38; 75,38]	5; 3,90 (19,15); 0,00 -18,0; 34,5; [-19,88; 27,68]	2; 1,00 (26,87); 1,00 -18,0; 20,0; [-240,4, 242,42]	1; 10,00 (-); 10,00 10,0; 10,0; [-; -]
Woche 216 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; -13,50 (33,23); -13,50 -37,0; 10,0; [-312,1; 285,10]	4; 11,38 (19,44); 6,00 -5,0; 38,5; [-19,56; 42,31]	2; -1,50 (37,48); -1,50 -28,0; 25,0; [-338,2, 335,21]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 240 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -16,00 (-); -16,00 -16,0; -16,0; [-; -]	2; 17,25 (27,22); 17,25 -2,0; 36,5; [-227,3; 261,84]	1; 20,00 (-); 20,00 20,0; 20,0; [-; -]	1; 0,00(-); 0,00 0,0; 0,0; [-; -]
Woche 264 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -20,00 (-); -20,00 -20,0; -20,0; [-; -]	3; 15,17 (35,06); -2,00 -8,0; 55,5; [-71,92; 102,26]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 288 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; -25,00 (-); -25,00 -25,0; -25,0; [-; -]	3; 3,17 (23,53); -1,00 -18,0; 28,5; [-55,28; 61,61]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 312 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; -1,00 (-); -1,00 -1,0; -1,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 336 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 360 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 384 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]

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

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation				
EQ-5D VAS				
Behandlungsende Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	4; -1,50 (8,50); -3,00 -10,0; 10,0; [-15,03; 12,03]	15; 6,10 (33,54); -0,50 -40,0; 80,0; [-12,47; 24,67]	4; 8,75 (16,58); 4,00 -5,0; 32,0; [-17,63; 35,13]	7; 0,43 (21,84); 0,00 -42,0; 25,0; [-19,77; 20,63]
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen zu den Endpunkten der Morbidität ergaben sich für die Subgruppen Alter und Geschlecht keine Auffälligkeiten. Für die Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie zeigten sich für die jeweiligen Endpunkte teilweise numerisch geringere oder höhere Anzahlen an Events für bestimmte Merkmale (z. B. AP oder BK) als für die restlichen Merkmale der Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie. Dies könnte ein Hinweis auf einen prognostischen Faktor sein. Aufgrund der erneut geringen Fallzahl, hat ein Anstieg der Anzahl um ein weiteres Event einen größeren Einfluss auf die relative Häufigkeit oder den Mittelwert, sodass hier nicht ausgeschlossen werden kann, dass das Ergebnis auf den Zufall zurückzuführen ist.

4.3.2.3.3.7.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) – weitere Untersuchungen

Für den Endpunkt FACT-Leu Gesamtscore werden Subgruppen nach Alter, Geschlecht sowie Erkrankungsphase/ Therapielinie dargestellt.

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse nach Alter und Geschlecht für Endpunkt FACT-Leu aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
FACT-Leu		
Alter	< 65 Jahre	≥ 65 Jahre
Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	42; 121,39 (28,59); 124,17 43,6; 166,0; [112,48; 130,30]	17; 128,42 (18,59); 132,17 95,7; 158,0; [118,86; 137,98]
Woche 4 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	28; 2,03 (18,98); 3,83 -47,5; 36,8; [-5,33; 9,39]	13; 1,87 (18,75); -050 -19,8; 51,3; [-9,46; 13,20]
Woche 8 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	25; 5,24 (16,24); 6,00 -38,0; 35,0; [-1,46; 11,95]	11; 9,04 (15,66); 4,67 -10,0; 43,3; [-1,48; 19,56]
Woche 12 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	25; 5,47 (18,05); 4,27 -33,0; 43,0; [-1,98; 12,92]	10; 11,46 (20,53); 5,75 -8,0; 60,6; [-3,22; 26,14]
Woche 24 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	19; -3,64 (22,23); -3,83 -48,0; 34,8; [-14,35; 7,08]	11; 11,28 (32,20); 7,00 -17,1; 68,3; [-4,31; 26,86]
Woche 36 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	15; 4,61 (17,47); 5,67 -21,0; 43,0; [-5,06; 14,28]	8; 12,72 (21,70); 8,75 -13,2; 54,2; [-5,42; 30,87]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
FACT-Leu		
Woche 48 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	13; 3,83(18,33); 1,17 -22,7; 38,0; [-7,24; 14,91]	7; 8,80 (27,00); 7,17 -18,2; 63,3; [-16,17; 33,77]
Woche 60 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	12; -0,57 (18,30); -5,67 -21,1; 39,0; [-12,20; 11,06]	7; 12,54 (24,76); 6,83 -11,0; 64,3; [-10,36; 35,44]
Woche 72 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	13; 0,95 (17,91); -1,67 -21,0; 45,0; [-9,87; 11,77]	6; 13,84 (25,11); 8,50 -12,2; 58,2; [-12,51; 40,18]
Woche 84 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	12; 1,07 (16,32); -1,33 -22,8; 40,7; [-9,30; 11,44]	6; 4,57 (30,03); -5,00 -23,7; 58,3; [-26,95; 36,09]
Woche 96 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	11; -1,86 (16,59); -1,17 -33,0; 30,0; [-13,01; 9,28]	4; 15,98 (42,98); 19,50 -38,2; 63,1; [-52,40; 84,37]
Woche 108 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 15,17 (-); 15,17 15,2; 15,2; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 120 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; 6,60 (18,97); 5,42 -16,8; 37,0; [-9,25; 22,46]	4; 11,53 (37,35); 2,50 -20,2; 61,3; [-47,91; 70,96]
Woche 132 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 144 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	7; 10,90 (20,71); 10,00 -14,7; 40,0; [-8,26; 30,05]	4; -1,77 (43,94); 2,17 -57,7; 46,3; [-71,69; 68,15]
Woche 168 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; 4,38 (17,37); 4,63 -25,0; 30,0; [-10,15; 18,90]	3; 26,76 (29,62); 23,33 -1,0; 57,9; [-46,81; 100,32]
Woche 192 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 10,90 (22,88); 0,00 -5,0; 49,5; [-17,50; 39,30]	2; 13,50 (21,92); 13,50 -2,0; 29,0; [-183,4; 210,45]
Woche 216 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 6,46 (22,13); 5,03 -17,8; 39,0; [-21,01; 33,94]	2; -13,00 (22,63); -13,00 -29,0; 3,0; [-216,3; 190,30]
Woche 240 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	4; -0,96 (23,40); 0,83 -25,2; 19,7; [-38,19; 36,27]	1; 21,00 (-); 21,00 21,0; 21,0; [-; -]
Woche 264 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 8,25 (8,84); 8,25 2,0; 14,5; [-71,16; 87,66]	1; 17,00 (-); 17,00 17,0; 17,0; [-; -]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
FACT-Leu		
Woche 288 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 0,28 (15,72); 8,33 -17,8; 10,3; [-38,76; 39,32]	1; 14,00 (-); 14,00 14,0; 14,0; [-; -]
Woche 312 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 9,50 (-); 9,50 9,5; 9,5; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 336 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 12,83 (-); 12,83 12,8; 12,8; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 360 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 4,17 (-); 4,17 4,2; 4,2; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 384 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 6,50 (-); 6,50 6,5; 6,5; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Behandlungsende Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	22; 0,30 (15,50); 0,88 -36,0; 24,7; [-6,57; 7,18]	8; -3,73 (23,48); -1,00 -40,0; 32,0; [-23,36; 15,90]
Geschlecht	Weiblich	Männlich
Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	28; 126,72 (29,61); 136,00 43,6; 166,0; [115,24; 138,20]	31; 120,43 (22,65); 125,00 64,0; 158,0; [112,12; 128,74]
Woche 4 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	17; 1,13 (19,28); 0,83 -37,8; 51,3; [-8,78; 11,04]	24; 2,58 (18,63); 2,50 -47,5; 36,8; [-5,29; 10,45]
Woche 8 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	15; 4,33 (17,58); 3,33 -38,0; 43,3; [-5,40; 14,07]	21; 7,88 (14,92); 6,50 -18,3; 35,0; [1,09; 14,67]
Woche 12 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	19; 2,89 (20,88); 1,00 -33,0; 60,6; [-7,17; 12,95]	16; 12,28 (14,73); 6,52 -8,0; 43,0; [4,43; 20,13]
Woche 24 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	16; -3,64 (26,85); -6,29 -48,0; 68,3; [-17,95; 10,67]	14; 8,08 (17,52); 8,33 -32,0; 34,8; [-2,03; 18,20]
Woche 36 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	11; 2,90 (20,89); 2,00 -21,0; 54,2; [-11,13; 16,93]	12; 11,59 (16,83); 11,25 -17,7; 43,0; [0,90; 22,28]
Woche 48 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	12; 3,13 (23,75); 0,42 -22,7; 63,3; [-11,96; 18,23]	8; 9,23 (17,46); 9,08 -17,0; 38,0; [-5,37; 23,82]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
FACT-Leu		
Woche 60 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	10; 1,84 (24,24); -4,83 -21,1; 64,3; [-15,50; 19,18]	9; 6,94 (18,41); 6,83 -21,0; 39,0; [-7,21; 21,10]
Woche 72 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	11; -2,54 (21,72); -10,00 -21,0; 58,2; [-17,14; 12,05]	8; 15,42 (14,49); 14,83 -1,0; 45,0; [3,30; 27,53]
Woche 84 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	10; -0,76 (23,48); -3,13 -23,7; 58,3; [-17,55; 16,04]	8; 5,98 (18,23); 3,50 -16,2; 40,7; [-9,26; 21,22]
Woche 96 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	9; -1,90 (29,29); -1,17 -38,2; 63,1; [-24,41; 20,61]	6; 10,08 (19,23); 9,83 -12,0; 33,0; [-10,10; 30,26]
Woche 108 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 15,17 (-); 15,17 15,2; 15,2; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 120 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	6; 5,18 (29,33); -1,25 -20,2; 61,3; [-25,59; 35,96]	6; 11,31 (21,71); 19,50 -16,8; 37,0; [-11,48; 34,09]
Woche 132 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 144 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; -7,16 (37,43); -13,00 -57,7; 46,3; [-53,64; 39,32]	6; 17,50 (17,39); 18,33 -10,7; 40,0; [-0,75; 35,75]
Woche 168 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 7,97 (31,12); 1,60 -25,0; 57,9; [-30,67; 46,61]	6; 12,57 (14,35); 14,33 -5,6; 30,0; [-2,49; 27,62]
Woche 192 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; -2,50 (3,54); -2,50 -5,0; 0,0; [-34,27; 29,27]	5; 17,30 (22,42); 14,00 -4,0; 49,5; [-10,54; 45,14]
Woche 216 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; -7,23 (11,52); -8,88 -17,8; 5,0; [-35,85; 21,40]	4; 7,00 (28,28); 9,00 -29,0; 39,0; [-38,01; 52,01]
Woche 240 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 0,83 (24,98); 0,83 -16,8; 18,5; [-223,6; 225,31]	3; 5,17 (26,28); 19,67 -25,2; 21,0; [-60,11; 70,44]
Woche 264 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 14,50 (-); 14,50 14,5; 14,5; [-; -]	2; 9,50 (10,61); 9,50 2,0; 17,0; [-85,80; 104,80]
Woche 288 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; -3,75 (19,92); -3,75 -17,8; 10,3; [-182,7; 175,20]	2; 11,17 (4,01); 11,17 8,3; 14,0; [-24,83; 47,17]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
FACT-Leu		
Woche 312 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 9,50 (-); 9,50 9,5; 9,5; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 336 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 12,83 (-); 12,83 12,8; 12,8; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 360 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 4,17 (-); 4,17 4,2; 4,2; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 384 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 6,50 (-); 6,50 6,5; 6,5; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Behandlungsende Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	14; -6,82 (16,70); -1,15 -36,0; 12,0; [-16,46; 2,82]	16; 4,52 (17,16); 2,50 -40,0; 32,0; [-4,62; 13,66]
FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)		

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse nach Krankheitsstatus/ Therapielinie für Endpunkt FACT-Leu aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation				
FACT-Leu				
Krankheitsstatus/ Therapielinie	Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	Patienten in der AP	Patienten in der BK
Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	11; 135,82 (15,17); 132,17 112,0; 166,0; [125,63; 146,01]	22; 125,81 (21,54); 126,23 87,0; 158,0; [116,26; 135,36]	12; 122,51 (39,45); 137,00 43,6; 166,0; [97,45; 147,58]	14; 110,68 (22,16); 111,50 64,0; 146,3; [97,88; 123,48]
Woche 4 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	10; 4,62 (9,90); 4,00 -10,0; 22,5; [-2,47; 11,70]	17; 2,54 (19,67); -1,00 -37,8; 51,3; [-7,58; 12,65]	8; -12,83 (16,55); -6,25 -47,5; 3,0; [-26,66; 1,01]	6; 15,75 (19,95); 16,92 -16,2; 36,8; [-5,19; 36,69]
Woche 8 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	10; 6,77 (11,70); 4,25 -9,0; 31,0; [-1,61; 15,14]	17; 6,45 (14,52); 6,50 -18,3; 43,3; [-1,01; 13,92]	3; 4,78 (7,90); 6,00 -3,7; 12,0; [-14,86; 24,41]	6; 6,45 (28,81); 10,05 -38,0; 35,0; [-23,78; 36,69]
Woche 12 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; 9,06 (13,92); 8,75 -6,0; 37,0; [-2,57; 20,70]	19; 5,84 (22,05); 4,00 -33,0; 60,6; [-4,78; 16,47]	4; -2,10 (9,32); 0,64 -14,7; 5,0; [-16,92; 12,72]	4; 19,08 (13,23); 24,17 0,0; 28,0; [-1,96; 40,13]
Woche 24 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	8; -2,50 (25,02); -2,42 -41,0; 26,0; [-23,42; 18,42]	16; 1,39 (25,60); -3,67 -48,0; 68,3; [-12,25; 15,03]	4; 2,03 (10,16); 7,00 -13,2; 7,3; [-14,13; 18,20]	2; 22,25 (17,80); 22,25 9,7; 34,8; [-137,6; 182,14]
Woche 36 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	7; 10,44 (21,48); 9,50 -17,7; 43,0; [-9,42; 30,30]	10; 7,22 (19,94); 6,33 -21,0; 54,2; [-7,04; 21,48]	4; -4,25 (13,77); -3,08 -18,8; 8,0; [-26,16; 17,66]	2; 21,33 (0,94); 21,33 20,7; 22,0; [12,86; 29,80]
Woche 48 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	7; 9,00 (21,50); 11,00 -20,0; 38,0; [-10,88; 28,88]	10; 3,99 (22,84); 0,42 -22,7; 63,3; [-12,35; 20,34]	2; -8,08 (14,26); -8,08 -18,2; 2,0; [-136,2; 120,04]	1; 24,67 (-); 24,67 24,7; 24,7; [-; -]

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation			
FACT-Leu				
Woche 60 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	6; 5,56 (22,58); 7,75 -21,0; 39,0; [-18,14; 29,25]	11; 3,26 (22,32); -4,00 -21,1; 64,3; [-11,73; 18,26]	1; -11,00 (-); -11,00 -11,0; -11,0; [-; -]	1; 22,67 (-); 22,67 22,7; 22,7; [-; -]
Woche 72 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 17,20 (20,99); 18,00 -14,0; 45,0; [-8,87; 43,27]	11; 1,00 (21,24); -1,67 -21,0; 58,2; [-13,27; 15,27]	2; -7,67 (9,43); -7,67 -14,3; -1,0; [-92,3; 77,04]	1; 13,67 (-); 13,67 13,7; 13,7; [-; -]
Woche 84 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; 0,20 (13,74); -7,00 -14,0; 19,0; [-16,86; 17,26]	10; 2,44 (22,56); -1,33 -23,7; 58,3; [-13,70; 18,58]	2; -12,91 (14,01); -12,91 -22,8; -3,0; [-138,8; 112,96]	1; 40,67 (-); 40,67 40,7; 40,7; [-; -]
Woche 96 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	4; 4,50 (32,36); 9,00 -33,0; 33,0; [-46,99; 55,99]	8; 0,87 (29,03); -4,08 -38,2; 63,1; [-23,41; 25,14]	2; 2,42 (5,07); 2,42 -1,2; 6,0; [-43,11; 47,95]	1; 13,67 (-); 13,67 13,7; 13,7; [-; -]
Woche 108 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; 15,17 (-); 15,17 15,2; 15,2; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 120 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 25,33 (10,12); 20,00 19,0; 37,0; [0,20; 50,46]	7; 2,04 (28,03); -7,00 -20,2; 61,3; [-23,89; 27,96]	1; -14,00 (-); -14,00 -14,0; -14,0; [-; -]	1; 22,67 (-); 22,67 22,7; 22,7; [-; -]
Woche 132 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 144 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 28,00 (12,53); 29,00 15,0; 40,0; [-3,13; 59,13]	6; -4,30 (34,20); -4,87 -57,7; 46,3; [-40,20; 31,60]	1; -10,67 (-); -10,67 -10,7; -10,7; [-; -]	1; 21,67 (-); 21,67 21,7; 21,7; [-; -]
Woche 168 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	3; 24,78 (4,67); 23,33 21,0; 30,0; [13,18; 36,38]	6; 5,71 (28,38); -2,00 -25,0; 57,9; [-24,07; 35,49]	1; -1,00 (-); -1,00 -1,0; -1,0; [-; -]	1; 7,67 (-); 7,67 7,7; 7,7; [-; -]

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation				
FACT-Leu				
Woche 192 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 39,25 (14,50); 39,25 29,0; 49,5; [-90,99; 169,49]	3; -3,00 (2,65); -4,00 -5,0; 0,0; [-9,57; 3,57]	1; -2,00 (-); -2,00 -2,0; -2,0; [-; -]	1; 14,00 (-); 14,00 14,0; 14,0; [-; -]
Woche 216 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	2; 21,00 (25,46); 21,00 3,0; 39,0; [-207,7; 249,71]	4; -1,67 (14,56); -1,92 -17,8; 15,0; [-24,84; 21,50]	1; -29,00 (-); -29,00 -29,0; -29,0; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 240 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 21,00 (-); 21,00 21,0; 21,0; [-; -]	3; -7,83 (23,18); -16,83 -25,2; 18,5; [-65,42; 49,76]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; 19,67 (-); 19,67 19,7; 19,7; [-; -]
Woche 264 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 17,00 (-); 17,00 17,0; 17,0; [-; -]	2; 8,25 (8,84); 8,25 2,0; 14,5; [-71,16; 87,66]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 288 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	1; 14,00 (-); 14,00 14,0; 14,0; [-; -]	3; 0,28 (15,72); 8,33 -17,8; 10,3; [-38,76; 39,32]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 312 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; 9,50 (-); 9,50 9,5; 9,5; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 336 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; 12,83 (-); 12,83 12,8; 12,8; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 360 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; 4,17 (-); 4,17 4,2; 4,2; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]
Woche 384 Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	0; - (-); - -; -; [-; -]	1; 6,50 (-); 6,50 6,5; 6,5; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]	0; - (-); - -; -; [-; -]

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation				
FACT-Leu				
Behandlungsende Differenz zu Baseline N; MW (SD); Median Min; Max; [95 %-KI]	5; -21,38 (22,58); -36,00 -40,0; 10,2; [-49,41; 6,66]	16; -0,11 (13,27); 0,04 -33,0; 32,0; [-7,18; 6,96]	4; 6,42 (8,41); 5,33 -2,0; 17,0; [-6,96; 19,80]	5; 11,95 (15,52); 21,60 -11,2; 24,7; [-7,32; 31,23]
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; KI: Konfidenzintervall; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung (Standard Deviation)				

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich für die Subgruppen Alter und Geschlecht (für den Großteil der Zeitpunkte) keine Auffälligkeiten. Für die Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie sowie die späten Zeitpunkte der anderen Subgruppen, zeigten sich für manche Merkmale numerische Abweichungen bzgl. der Differenzen zur Baseline als für die restlichen Merkmale der Subgruppe Erkrankungsphase/Therapielinie. Dabei sind die Unterschiede zu späteren Zeitpunkten auf die geringen Fallzahlen sowie geringen Rücklaufquoten zurückzuführen. Für die Subgruppe Erkrankungsphase/Therapielinie ist ebenfalls eine geringe Fallzahl über alle Zeitpunkte zu beachten sowie eine fallende Rücklaufquote mit fortschreitenden Zeitpunkten. Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass diese Hinweis auf mögliche prognostische Faktoren auf die geringe Fallzahl und somit auf den Zufall zurückzuführen ist.

4.3.2.3.3.7.6 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

In Tabelle 4-64 werden die Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse (SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE) dargestellt. In Tabelle 4-65 bis Tabelle 4-68 werden „häufige“ SUE, schwere UE, zum Therapieabbruch führende UE sowie jegliche UE auf SOC-Ebene gemäß beschriebener Methodik dargestellt.

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
SUE	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	25/49 (51,0)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/24 (62,5)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/32 (46,9)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	25/41 (61,0)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/15 (46,7)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/26 (42,3)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/15 (66,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/17 (70,6)
Schwere UE	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	37/49 (75,5)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	23/24 (95,8)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	24/32 (75,0)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	36/41 (87,8)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/15 (93,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	17/26 (65,4)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/15 (93,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/17 (88,2)
Zum Therapieabbruch führende UE	
Alter	
< 65 Jahre	

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/49 (12,2)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/24 (58,3)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/32 (21,9)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/41 (31,7)
Erkrankungsphase/Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/26 (30,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/17 (17,6)
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-65: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ SUE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
SOC: Herzerkrankungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/49 (10,2)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/24 (41,7)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/26 (19,2)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/17 (5,9)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/17 (35,3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/17 (41,2)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/15 (0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/26 (11,5)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/17 (23,5)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/26 (11,5)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/15 (0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-66: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	20/49 (40,8)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/24 (58,3)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/32 (40,6)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	21/41 (51,2)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/15 (53,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/26 (23,1)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/15 (53,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/17 (70,6)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/49 (20,4)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/24 (29,2)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/26 (11,5)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/15 (40,0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/17 (35,3)
SOC: Herzerkrankungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/49 (12,2)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/24 (41,7)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/26 (23,1)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/49 (20,4)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/24 (20,8)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/32 (15,6)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/41 (24,4)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/17 (35,3)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/32 (12,5)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/41 (24,4)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/17 (47,1)
SOC: Untersuchungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/49 (22,4)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/24 (12,5)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/32 (6,3)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/41 (29,3)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/26 (11,5)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/17 (29,4)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/32 (12,5)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/41 (24,4)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/17 (23,5)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/32 (9,4)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/41 (24,4)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/26 (11,5)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/17 (17,6)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/17 (17,6)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/15 (0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/17 (5,9)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/26 (0)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/15 (0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/17 (5,9)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/15 (0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/17 (5,9)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/15 (0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/17 (5,9)
SOC: Gefäßerkrankungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/15 (0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/26 (3,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/17 (0)
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5\%$) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
SOC: Herzerkrankungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/15 (13,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/17 (5,9)
SOC: Untersuchungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/26 (7,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/15 (6,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	0/17 (0)
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse für Endpunkt unerwünschte Ereignisse („häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz ≥ 20 %) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	44/49 (89,8)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	22/24 (91,7)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	30/32 (93,8)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	36/41 (87,8)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/15 (86,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	26/26 (100,0)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/15 (93,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/17 (76,5)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	36/49 (73,5)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	20/24 (83,3)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	23/32 (71,9)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	33/41 (80,5)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/15 (86,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	18/26 (69,2)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/15 (73,3)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/17 (82,4)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	31/49 (63,3)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15 /24 (62,5)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	21/32 (65,6)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	25/41 (61,0)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/15 (60,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/26 (53,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/15 (73,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/17 (70,6)
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	28/49 (57,1)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	16/24 (66,7)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	17/32 (53,1)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	27/41 (65,9)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/15 (60,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/26 (42,3)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/15 (73,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/17 (76,5)
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	25/49 (51,0)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	17/24 (70,8)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	18/32 (56,3)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	24/41 (58,5)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/15 (73,3)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/26 (57,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/15 (66,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/17 (35,3)
SOC: Untersuchungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	25/49 (51,0)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/24 (62,5)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/32 (43,8)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	26/41 (63,4)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/15 (80,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/26 (38,5)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/15 (66,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/17 (47,1)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Alter	
< 65 Jahre	

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	23/49 (46,9)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/24 (54,2)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/32 (43,8)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	22/41 (53,7)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/15 (73,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/26 (53,8)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/17 (35,3)
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	24/49 (49,0)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/24 (45,8)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	18/32 (56,3)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	17/41 (41,5)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/15 (46,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/26 (57,7)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/15 (53,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/17 (29,4)
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	20/49 (40,8)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/24 (45,8)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/32 (31,3)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	21/41 (51,2)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/15 (53,3)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/26 (34,6)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/15 (40,0)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	8/17 (47,1)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	18/49 (36,7)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/24 (41,7)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	15/32 (46,9)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	13/41 (31,7)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/15 (46,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/26 (34,6)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/17 (41,2)
SOC: Herzerkrankungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/49 (18,4)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	16/24 (66,7)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/32 (34,4)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	14/41 (34,1)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/15 (40,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	9/26 (34,6)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/15 (40,0)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/17 (23,5)
SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/49 (14,3)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/24 (41,7)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/32 (15,6)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/41 (29,3)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/26 (23,1)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/17 (17,6)
SOC: Augenerkrankungen	
Alter	
< 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	12/49 (24,5)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/24 (16,7)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/32 (18,8)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/41 (24,4)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/26 (23,1)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	
Alter	
< 65 Jahre	

	Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation
Patienten mit Ereignis n/N (%)	11/49 (22,4)
≥ 65 Jahre	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/24 (20,8)
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/32 (31,1)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/41 (14,6)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/26 (15,4)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/15 (33,3)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/17 (23,5)
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Geschlecht	
Weiblich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	5/32 (15,6)
Männlich	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	10/41 (24,4)
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	6/26 (23,1)

Studie 3160A4-200 Zulassungspopulation	
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	2/17 (11,8)
SOC: Gefäßerkrankungen	
Erkrankungsphase/ Therapielinie	
Patienten in der CP, Zweitlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	3/15 (20,0)
Patienten in der CP, Dritt- und Viertlinientherapie	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	7/26 (26,9)
Patienten in der AP	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	4/15 (26,7)
Patienten in der BK	
Patienten mit Ereignis n/N (%)	1/17 (5,9)
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: Unerwünschtes Ereignis	

Bei der Auswertung der Subgruppenanalysen zur Dimension Unerwünschte Ereignisse ergaben sich für einige Endpunkte teilweise numerische Unterschiede in den Ereigniszahlen (Ereignis = Auftreten eines UE, SUE etc.) für die Subgruppen Alter, Geschlecht und Erkrankungsphase/ Therapielinie. Für die Subgruppen Alter und Geschlecht sind numerische Unterschiede nicht verwunderlich. Für die Subgruppe Erkrankungsphase/ Therapielinie können die numerischen Unterschiede ein Hinweis auf mögliche prognostische Faktoren sein, jedoch sei an dieser Stelle erneut die geringe Fallzahl zu beachten. Dadurch kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Ergebnisse auf dem Zufall beruhen. Zusammenfassend zeigte sich ein mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Bosutinib übereinstimmendes Ergebnis. Charakteristisch für Bosutinib sind vor allem gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhö aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), oder erhöhte Leberwerte (aus der SOC „Untersuchungen“). Diese Ereignisse sind meist transient und können durch vorübergehende Dosisreduktion, Therapieunterbrechung und/ oder die Verabreichung entsprechender Begleitmedikation gut kontrolliert werden. Es konnten jedoch keine Effektmodifikationen in den Subgruppenanalysen identifiziert werden.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Es liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie 3160A4-200 vor. Die Studie ist eine offene, nicht kontrollierte, multizentrische Studie der Phase I/II. Daten zu Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL) sowie Patienten mit CML, die nicht in das betrachtete Anwendungsgebiet fallen, werden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt. Für die vorliegende Bewertung werden gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK herangezogen, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Aus der Studie 3160A4-200 erfüllen 73 Patienten dieses Kriterium und konnten daher eingeschlossen werden („Zulassungspopulation“).

Die Kriterien für die Definition von Patienten, die für eine weitere Behandlung mit Dasatinib und/ oder Nilotinib nicht geeignet sind, wurden durch das CHMP im Zulassungsverfahren von Bosutinib definiert [3]. Analog zu den durch das CHMP festgelegten Abgrenzungskriterien für Dasatinib und Nilotinib wurden die Kriterien, bei denen eine weitere Behandlung mit Imatinib nicht geeignet ist, bestimmt. Die Kriterien zur Abgrenzung der Zulassungspopulation sind in Tabelle 4-1 dargestellt. Bei der Interpretation der Ergebnisse ist zu beachten, dass sich diese auf die gesamte Zulassungspopulation beziehen. Die Zulassungspopulation umfasst Patienten aus unterschiedlichen Phasen der Erkrankung mit unterschiedlicher Vorbehandlung. Eine differenziertere Betrachtung ist in den Subgruppenanalysen nach Erkrankungsphase/ Therapielinie zu finden (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.7).

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

In der Studie 3160A4-200 war bei Studienende nach über 6 Jahren Studienlaufzeit die Hälfte der Patienten der Zulassungspopulation verstorben. Die mediane Überlebenszeit [95 %-KI] wird auf 47,2 [41,6; 60,8] Monate geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt nach zwei Jahren bei über 90 %, nach 5 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit noch 36,8 %.

Morbidität

Ansprechen auf die Therapie

Molekulares Ansprechen (MMR)

In der Studie 3160A4-200 erreichten 11 Patienten der Zulassungspopulation (16,9 %) ein MMR. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR [95 %-KI] wird auf 168,9 [49,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein MMR erreichten, betrug die Dauer des MMR im Median 212,9 Wochen.

Zytopenetisches Ansprechen (MCyR und CCyR)

Insgesamt 27 Patienten der Zulassungspopulation (40,9 %) erreichten ein MCyR; 22 Patienten erreichten ein CCyR. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des CCyR [95 %-KI] wird auf 72,0 [24,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein CCyR erreichten, betrug die mediane Dauer des CCyR 36,0 Wochen.

Hämatologisches Ansprechen (CHR und OHR)

Ein CHR wurde von 34 Patienten der Zulassungspopulation (48,6 %) erreicht. Ein Patient erreichte ein OHR.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Insgesamt zeigten 26 Patienten der Zulassungspopulation (35,6 %) einen Progress oder verstarben. Das mediane PFS [95 %-KI] wird auf 54,6 [15,0; NE] Monate geschätzt. Nach 48 Wochen war die Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben, bei über 50 %.

Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)

Bei allen Patienten der Zulassungspopulation trat im Laufe der Studie ein Therapieversagen (Tod, Progress oder Therapieabbruch) auf. Die mediane TTF [95 %-KI] wird auf 7,1 [3,9; 15,0] Monate geschätzt.

Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)

In der Studie 3160A4-200 erfuhren lediglich 2 Patienten der Zulassungspopulation (3,8 %) eine Transformation in die AP/ BK; die mediane Ereigniszeit wurde demzufolge nicht erreicht. Beide Patienten waren in der Dritt- oder Viertlinienbehandlung in der CP.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Zu Baseline beträgt der mediane Wert der EQ-5D VAS 70. Im weiteren Verlauf sind zunächst positive Veränderungen zu beobachten, nach längerer Beobachtungszeit und bei geringem Anteil an Patienten unter Beobachtung sind jedoch auch negative Abweichungen vom Wert zu Baseline zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu

Zu Baseline beträgt der mediane Wert des FACT-Leu 127,47; im weiteren Verlauf sind im Wesentlichen positive Veränderungen zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von meist unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen.

Unerwünschte Ereignisse

Gesamtrate der SUE, schweren UE und zum Therapieabbruch führenden UE

In der Studie 3160A4-200 traten im Laufe der Behandlungsdauer (Median 31 Wochen, Mittelwert 87 Wochen) zuzüglich 4 Wochen Nachbeobachtungszeit bei 54,8 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Schwere UE traten bei 82,2 % der Patienten auf. Zum Therapieabbruch führten UE bei 27,4 % der Patienten.

„Häufige“ SUE

Es traten am häufigsten SUE der SOC „Herzerkrankungen“ auf; dies war bei 20,6 % der Patienten der Fall. SUE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 17,8 % der Patienten auf. Weitere häufigere SUE (Inzidenz von mehr als 5 %) auf SOC-Ebene waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“.

„Häufige“ schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3

Es traten am häufigsten schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf; dies war bei 46,6 % der Patienten der Fall. Schwere UE aus den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 23,3 % der Patienten auf; „Herzerkrankungen“ traten bei 21,9 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 5 % Inzidenz hinsichtlich schwerer UE waren „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

„Häufige“ zum Therapieabbruch führende UE

In der Studie 3160A4-200 führten UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ und „Untersuchungen“ bei mehr als 5 % der Patienten zum Therapieabbruch.

„Häufige“ UE

In der Studie 3160A4-200 traten am häufigsten UE jeglichen Grades der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (90,4 %). UE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ sowie „Untersuchungen“ traten bei mehr als 50 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 20 % Inzidenz hinsichtlich jeglichen UE-Grades waren „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Herzkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Augenerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

Subgruppenanalysen

Im Rahmen der verfügbaren Evidenz lassen sich keine Aussagen zu eventuellen Effektmodifikationen in Subgruppen treffen.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Erstzulassung von Bosutinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenanntes „Orphan Drug“) erfolgte am 27. März 2013 anhand einer einarmigen Phase-I/II-Studie (3160A4-200). Im gleichen Jahr stellte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung für Bosutinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet fest [2, 51]. Am 23. April 2018 wurde Bosutinib auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zugelassen. Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung von Bosutinib wurde die ODD von Pfizer Limited zurückgezogen. Infolgedessen wurde die PFIZER PHARMA GmbH vom G-BA aufgefordert, ein neues Dossier zur Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet einzureichen.

Die Hauptevidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert weiterhin auf der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200. Hinzu kommt eine an japanischen Patienten durchgeführte, einarmige Phase-I/II-Studie (3160A4-2203), in die allerdings lediglich 3 Patienten aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen wurden. Die EMA ist der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren: Nach der Erstzulassung im Jahr 2013 forderte die EMA die Durchführung einer Phase-IV-Studie (BYOND), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib an einer größeren Anzahl an Patienten in der

Zulassungspopulation zu untersuchen. Gemäß den Vorgaben der EMA wird die Studie BYOND als einarmige Studie durchgeführt [52]. Der finale Studienbericht der Studie BYOND wird voraussichtlich im Jahr 2022 fertiggestellt, nachdem das CHMP der Fristverlängerung der Studie BYOND zugestimmt hat [10, 11].

In der Folge basiert die Evidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich auf einarmigen Studien. Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Dennoch ist aus Sicht der PFIZER PHARMA GmbH eine Einordnung der Ergebnisse im Kontext zu anderen Therapieoptionen möglich und wird folglich auch dargestellt, da in der Indikation CML die Kriterien zur Diagnose und Klassifizierung der Erkrankung sowie Kriterien für ein Therapieansprechen weitestgehend standardisiert sind. Die durch den G-BA und die deutschen bzw. internationalen Leitlinien anerkannten Endpunkte molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen sind somit als valide zu sehen. Als sogenannte „harte“ Endpunkte sind sie trotz der fehlenden Verblindung objektiv messbar. Gleiches gilt für die Endpunkte OS, PFS und Transformation in die AP/ BK. In der Studie wurde ein Zentrallabor zur Beurteilung der Patientendaten verwendet. Diese Parameter, insbesondere das MMR, sind bei Patienten mit CML gleichbedeutend mit der ursächlichen Bekämpfung der Erkrankung, und ein anhaltendes MMR ist ein Garant für eine anhaltende Krankheitsfreiheit. Die Evaluierung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib im Anwendungsgebiet ist somit durchaus möglich.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*

- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Die Erstzulassung von Bosutinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenanntes „Orphan Drug“) zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, erfolgte am 27. März 2013 [51]. Der Zusatznutzen für Bosutinib, der für Orphan Drugs nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V mit der Zulassung als belegt gilt, wurde vom G-BA als nicht quantifizierbar bewertet. Mit der Zurückziehung der ODD durch Pfizer Limited im Rahmen der Zulassung der Indikationserweiterung von Bosutinib wurde die PFIZER PHARMA GmbH mit Erhalt eines Schreibens vom G-BA am 11. Juni 2018 aufgefordert, für das vorliegende Anwendungsgebiet Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfo zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zVT nachzuweisen. Ausgehend von diesem Zeitpunkt ist ein Dossier zur Nutzenbewertung spätestens zum 15. September 2018 vorzulegen.

Im vorliegenden Dossier werden neue Daten aus der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200 dargestellt. Im Hinblick auf die Daten aus der Zulassungsstudie ist anzumerken, dass im Vergleich zum ersten Dossier hinsichtlich der zulassungsrelevanten Population weitere Patienten in der Studie nachträglich identifiziert werden konnten.

In Ermangelung vergleichender Studien zu Bosutinib im Anwendungsgebiet muss die Nutzenbewertung entsprechend erneut auf der Basis einarmiger Studien durchgeführt werden. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine dramatischen Effekte zu erwarten sind, lässt sich auf dieser Basis anhand der methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung weder ein Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen belegen. Dennoch stellt Bosutinib aus medizinischen Gründen eine relevante Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da durch diese wirksame Therapie eine medizinische Versorgungslücke geschlossen werden kann. Um diesen patientenrelevanten Aspekt im Hinblick auf einen ungedeckten medizinischen Bedarf zu bewerten, sind der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten im Anwendungsgebiet und die noch verbleibenden und verfügbaren Therapieoptionen zu berücksichtigen. Auf dieser Basis sieht die PFIZER PHARMA GmbH im Anwendungsgebiet von Bosutinib eine Therapielücke bzw. einen therapeutischen Bedarf, der durch Bosutinib gedeckt werden kann.

Diese Einschätzung wird wie folgt begründet:

Natürlicher Verlauf der Erkrankung der CML

Unbehandelt schreitet die CP nach einer medianen Dauer von 3-5 Jahren in die AP fort [47, 48] und nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die terminale BK, die dem Erscheinungsbild einer akuten Leukämie ähnelt: Aufgrund der Störung der Hämatopoese kommt es u. a. zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit, Fatigue, Dyspnoe, Knochenschmerzen, abdominelle Schmerzen oder Blutungszeichen. Unbehandelt beträgt die mediane Dauer vom Eintritt in die BK bis zum Tod 6-9 Monate [47]. Insgesamt betrachtet beträgt die übliche Lebenserwartung für einen Patienten, der in der CP diagnostiziert wird, ohne Behandlung 4-7 Jahre [47, 48].

Therapieoptionen

Unspezifisch wirksame Substanzen

Bis zur Einführung besser wirksamer und zielgerichteter Therapeutika standen neben der alloHSZT als einzige Behandlungsoption unspezifisch wirkende immunmodulierende Mittel (Hydroxycarbamid [53], Interferon alfa-2a [54] und Interferon alfa-2b [55]) zur Verfügung. Der Einsatz dieser Substanzen wird aktuell nur noch in besonderen Situationen empfohlen, z. B. dann wenn alle TKI-Optionen ausgeschöpft wurden und der Patient nicht für eine alloHSZT geeignet ist (fehlende Transplantabilität oder Spenderverfügbarkeit) [44-46].

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die alloHSZT war und ist bisher die einzige potenziell kurative Therapie der CML mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 10–70 % (abhängig vom Krankheitsstadium und Transplantationskonstellation) [56]. Aufgrund des therapiebezogenen hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos und der Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern ist die alloHSZT nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten und sollte erst nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen, insbesondere der TKI, in Betracht gezogen werden [44-46, 57]. Den Leitlinien zufolge sollte eine alloHSZT für Patienten in der CP erst nach Versagen von mindestens zwei TKI-Therapien in Erwägung gezogen werden. Wenn allerdings in der CP kein TKI aufgrund von Intoleranz oder Resistenz mehr infrage kommt, ist in jedem Fall die Option der alloHSZT bei geeigneten Patienten zu erwägen. Patienten, deren Erkrankung in die AP fortschreitet, können nach individueller Abwägung der Risikofaktoren mit alternativen TKI therapiert werden. Patienten in der BK sollten eine TKI-Behandlung als Brückentherapie zur alloHSZT nutzen [44-46].

Zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Da bei der CML ein einzelnes Onkogen krankheitsauslösend wirkt, zeigen zielgerichtete TKI eine hohe Wirksamkeit [48]. Daher bilden TKI heutzutage den Goldstandard der CML-Therapie [44-46]. Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85-95 % zeigt die TKI-Therapie in der Erstlinie eine klare Überlegenheit gegenüber anderen Therapieverfahren, wie beispielsweise der Behandlung mit unspezifisch wirksamen Substanzen (z. B. Interferon alfa oder Hydroxycarbamid) oder aber der alloHSZT [46]. Dies hat dazu geführt, dass sich der Einsatz von TKI in der Erstlinienbehandlung der Ph⁺ CML in der CP etabliert hat und in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird [44-46, 58].

Die Therapie der CML bei TKI-vorbehandelten Patienten wird durch das Therapieansprechen (insbesondere das zytogenetische Ansprechen und das molekulare Ansprechen), Nebenwirkungen/ Komorbiditäten und Mutationen der Bcr-Abl-Kinasedomäne bestimmt [44-46, 59]. Für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet von Bosutinib, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, steht neben Bosutinib nur noch der zielgerichtete TKI Ponatinib zur Verfügung. Ponatinib ist des Weiteren auch für Patienten zugelassen, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt [60]. Der G-BA hat im Rahmen der Bewertung von Ponatinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt [61].

Die Anwendung von Ponatinib kann das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [62]. Die Leitlinie der DGHO weist darauf hin, dass sowohl in der Zulassungsstudie von Ponatinib, als auch in einer vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie schwere arterielle Gefäßkomplikationen mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten beobachtet wurden [45]. Dies ist von Bedeutung, da ca. 41,9 % der CML-Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen, die bei der Auswahl des TKI entsprechend berücksichtigt werden müssen [45, 46, 63]. Da kardiovaskuläre Komorbiditäten z. T. auch gegen den Einsatz von Nilotinib und/ oder Dasatinib sprechen (siehe Tabelle 4-1), ist damit zu rechnen, dass ein gewisser Anteil an Patienten, für die Nilotinib und/ oder Dasatinib keine geeigneten Behandlungsoptionen darstellen, auch für eine Therapie mit Ponatinib nicht infrage kommen werden. Die Kriterien, die gegen eine Anwendung von Nilotinib und Dasatinib sprechen, wurden im Rahmen des zentralen Zulassungsverfahrens in Kooperation mit dem CHMP erarbeitet und sind in Tabelle 4-1 aufgelistet.

Somit kommt Bosutinib eine große Bedeutung für die Fortführung der TKI-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu – für diese Patienten stellt Bosutinib die einzige verbleibende zielgerichtete Therapieoption dar, die allen Leitlinien zufolge einer alloHSZT oder einer Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen vorzuziehen ist [44-46].

Zusammenfassend definiert sich die Therapielücke in dem speziellen Therapiesegment sowohl durch den natürlichen Krankheitsverlauf der CML, als auch dadurch, dass andere im Anwendungsgebiet zugelassene TKI wegen Resistenz oder des Risikos für schwerwiegende Nebenwirkungen für die betreffenden Patienten keine geeignete Behandlungsoption darstellen. Die Optionen der Behandlung der Erkrankung dieser Patienten haben sich weitestgehend erschöpft, bzw. stehen für Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib und, aufgrund von Komorbiditäten, auch Ponatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, nur noch begrenzte Behandlungsoptionen mit zum Teil hoher Mortalität zur Verfügung [44, 45, 64]. Ohne eine weitere wirksame Therapie haben diese Patienten keine langfristigen Überlebenschancen, da die verfügbaren unspezifischen bzw. immunmodulierenden Therapien meist den natürlichen Krankheitsverlauf der CML (d. h. die Progression von der CP bis in die BK) nur verlangsamen. Die alloHSZT, die als

einzigste Behandlung einen potenziell kurativen Effekt haben kann, ist aufgrund des hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos und der Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten [57]. Dies spiegelt sich im deutschen Versorgungsalltag wieder: Dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen zufolge wurden im Jahr 2016 nur 34 (1,2 %) aller leukämieassoziierten Stammzelltransplantationen (Ersttransplantationen) an CML-Patienten durchgeführt, die sich nicht in der Erstlinienbehandlung der CP befanden, sprich, die sich mindestens in der CP-Zweitlinie oder aber in der AP oder BK befanden [65].

Für diese besondere Patientenpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet von Bosutinib besteht also auch nach der Zulassung von Ponatinib weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln. Weitere Medikamente in dieser Indikation, die effektiv den medizinischen Bedarf erfüllen, der aufgrund der bei der CML auftretenden Resistenzen verbreiteten Intoleranzen und Komorbiditäten noch vorhanden ist, werden also benötigt.

Bosutinib ist ein wirksamer und allgemein gut verträglicher TKI, dessen Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist und der im Rahmen einer Zulassungserweiterung am 23. April 2018 nun auch für Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zur Verfügung steht. Bosutinib unterscheidet sich von den weiteren verfügbaren TKI im Anwendungsgebiet durch sein differenziertes Sicherheits- bzw. Nebenwirkungsprofil (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2). Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden [1, 66]. Gemäß der Erfahrung aus dem klinischen Alltag sind erhöhte Lipase- und Leberwerte für die Patienten i. d. R. nicht direkt spürbar, da die Schwellenwerte für die leberassoziierten Laborwerte vergleichsweise niedrig und ohne Korrelation zur Symptomatik festgelegt wurden. Die unter Bosutinib auftretende Diarrhö kann durch die prophylaktische Gabe von Antidiarrhoika in den meisten Fällen gut beherrscht werden. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieses Ereignisses, oder aber auch vorbereitende Maßnahmen ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkung. In Hinblick auf die Schwere der Erkrankung und die äußerst limitierte Anzahl an weiteren, zielgerichteten Therapieoptionen sind diese Nebenwirkungen durchaus tolerabel [3].

Zusammenfassend erweitert Bosutinib das Spektrum der verfügbaren TKI für die Behandlung TKI-vorbehandelter erwachsener Patienten in der CP, AP und BK um eine effektive Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Verträglichkeitsprofil. Die Patienten können dank Bosutinib weiterhin mit einer als Goldstandard geltenden, zielgerichteten Therapie behandelt werden und somit eine möglicherweise riskante bzw. weniger wirksame und verträgliche Therapieoption umgehen.

Ansprechen auf Bosutinib

Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer malignen Erkrankung in allen 3 Stadien, in dem die betroffenen Patienten bereits mit verschiedenen TKI vorbehandelt und zum großen Teil therapie-refraktär sind, drückt die große Bedeutung von Bosutinib als eine weitere Therapieoption zur Behandlung der CML aus. Bosutinib erweitert als ein weiterer TKI nicht nur das Therapiespektrum für diese Patienten, sondern zeigt sogar in der BK, der finalen Phase der CML, relativ gute Wirksamkeit. Besonders für Patienten in der AP und BK, die sonst entweder eine Behandlung mit Ponatinib bzw. eine alloHSZT benötigen würden oder nur noch eine Chemotherapie (Remissionsinduktionstherapie) als Best-Supportive-Care-Maßnahme zur Wahl hätten, bietet Bosutinib eine wirksame Alternative und kann die zum Teil schweren Krankheitssymptome (siehe Modul 3, Abschnitt 3.2.1) deutlich lindern. Die Patienten erfahren eine Remission und eine Verzögerung bzw. Verhinderung der weiteren Progression der Erkrankung, vor allem einen Aufschub im Hinblick auf die finalen Therapieoptionen alloHSZT und Chemotherapie.

Bosutinib bietet in verschiedenen Situationen eine wirksame Therapieoption bei ansonsten weitgehend austherapierten Patienten:

- Patienten, die für eine Behandlung mit Ponatinib infrage kommen, haben die Wahl zwischen einer TKI-Therapie mit einem im Vergleich zu Bosutinib erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre und arterielle Verschlusskrankheiten und einer Therapie mit Bosutinib mit insgesamt gut handhabbarem Nebenwirkungsprofil.
- Patienten, die nicht für eine Behandlung mit Ponatinib infrage kommen und für die eine Behandlung mit unspezifisch wirksamen Substanzen (Interferon alfa, Hydroxycarbamid, Chemotherapeutika) bzw. der alloHSZT die einzigen verbleibenden Optionen darstellen, können auf einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie verbleiben. Allen unspezifisch wirkenden Substanzen ist gemeinsam, dass sie die Ursache der CML nicht bekämpfen, anders als die TKI, die spezifisch gegen die Bcr-Abl-Tyrosinkinase gerichtet sind und dadurch die Krankheitsprogression deutlich verlangsamen. Eine uneingeschränkte und ansteigende Aktivität der Bcr-Abl-Tyrosinkinase führt zu genetischer Instabilität und fördert letztlich die klonale Evolution und somit die Progression der CML. Zudem waren unspezifisch wirksame Substanzen in früheren prospektiven Vergleichsstudien den TKI unterlegen, sodass auch in späteren Therapielinien von einem Vorteil der TKI auszugehen ist. Im Vergleich zur alloHSZT bietet Bosutinib die Möglichkeit einer weniger riskanten, zielgerichteten und zugleich wirksamen Therapie, für die eine langwierige und teils aufwendige Suche nach einem passenden Spender nicht notwendig ist und die sofort gestartet werden kann.

Verträglichkeit von Bosutinib

Patienten die eine TKI-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten abbrechen, können wegen des spezifischen Sicherheitsprofils und der allgemein guten Verträglichkeit langfristig mit

Bosutinib therapiert werden. Auch die EMA stellte bei der Zulassung fest, dass das Sicherheitsprofil von Bosutinib in Anbetracht der Tatsache, dass es bei diesen Patienten die letzte wirksame Behandlungsoption darstellt, trotz der beschriebenen Nebenwirkungen akzeptabel ist [3].

Die Zulassung von Bosutinib in einem speziellen Therapiesegment, in dem sich die Behandlungsoptionen weitestgehend erschöpft haben und keine der vorhandenen zielgerichteten medikamentösen Behandlungsoptionen mehr zum Einsatz kommen können, stellt bereits den patientenrelevanten medizinischen Nutzen von Bosutinib grundsätzlich heraus. Die Bedeutung von Bosutinib im Anwendungsgebiet zeigt sich insbesondere gemessen an der guten Ansprechrate und der Dauerhaftigkeit des Ansprechens, des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und insbesondere der geringen Rate der Transformation in die AP oder BK bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Im Kontext der diesen Patienten verbleibenden Therapieoptionen und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung werden der Nutzen und die Bedeutung von Bosutinib offensichtlich und Bosutinib deckt den hier weiterhin bestehenden ungedeckten medizinischen Bedarf.

Bosutinib in der Gesamtschau

Zusammenfassend stellt Bosutinib eine wirksame Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil dar, die es Patienten im Anwendungsgebiet ermöglicht, weiterhin mit einer als Goldstandard geltenden, zielgerichteten Therapiemodalität behandelt zu werden und die Krankheitsprogression zu stoppen. Für viele Patienten stellt Bosutinib die letzte Therapiemöglichkeit dar, da eine Behandlung mit Ponatinib möglicherweise nicht infrage kommt und eine alloHSZT ggf. aufgrund fehlender Transplantabilität bzw. Spenderverfügbarkeit nicht möglich ist. Eine TKI-Therapie ist in allen Fällen einer Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen (Interferon alfa, Hydroxycarbamid, Chemotherapeutika) vorzuziehen.

Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Bosutinib kein Zusatznutzen belegt werden.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Kein Zusatznutzen belegt
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Bei Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen. Die Erstzulassung von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgte mit einer ODD und die Basis der positiven Zulassungsentscheidung für Bosutinib war die einarmige Zulassungsstudie 3160A4-200. Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung von Bosutinib hat Pfizer Limited die ODD zurückgezogen. Die Hauptevidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert weiterhin auf der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200. Die EMA ist der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren: Nach der Erstzulassung im Jahr 2013 forderte die EMA die Durchführung einer Phase-IV-Studie (BYOND), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib an einer

größeren Anzahl an Patienten in der Zulassungspopulation zu untersuchen. Gemäß den Vorgaben der EMA wird die Studie BYOND als einarmige Studie durchgeführt [52].

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-70: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
3160A4-200-WW (B1871006)	<ul style="list-style-type: none"> – Studienbericht [36] – Zusatzauswertungen [50] – Publikationen [12-26] – Registereinträge [29-33]
3160A4-2203 (B1871007)	<ul style="list-style-type: none"> – Studienbericht [37] – Zusatzauswertungen [67] – Publikationen [27, 28] – Registereinträge [34, 35]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte

Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2018. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2018]
3. European Medicines Agency. Assessment Report Bosulif. International non-proprietary name: bosutinib. Procedure No. EMEA/H/C/002373. 2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf. [Zugriff am: 20.06.2018]
4. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Glivec® (Imatinib) Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
5. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, Piazza R, Magistroni V, Ceccon M, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol.* 2012;87(11):E125-8. Epub 2012/10/10.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 5.0. Stand: 10.07.2017. 2017. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 05.06.2018]
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib. Beschluss vom 23. Januar 2014. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_BAnz.pdf. [Zugriff am: 05.07.2018]
8. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
9. Brümmendorf TH, Gambacorti-Passerini C, Schafhausen P, Khoury HJ, Hochhaus A, Kindler T, et al. Efficacy and safety of bosutinib (BOS) for Philadelphia chromosome-positive (Ph+) leukemia in older versus younger patients (pts). Abstract no. 6511. *J Clin Oncol.* 2012;30(15_suppl (May 20 2012)):6511.
10. Pfizer Ltd. Bosulif® Specific Obligation: Study B1871039. Due Date Justification. 2018.
11. European Medicines Agency. Type II variation assessment report - Request for supplementary information. Procedure No. EMEA/H/C/002373/II/0030. Invented name: Bosulif. 2018.
12. Brümmendorf TH, Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Factors influencing long-term efficacy and tolerability of bosutinib in chronic phase chronic myeloid leukaemia resistant or intolerant to imatinib. *Br J Haematol.* 2016;172(1):97-110. Epub 2015/11/06.

13. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Kim DW, Kantarjian HM, Lipton JH, Lahoti A, et al. Effects of Bosutinib Treatment on Renal Function in Patients With Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(10):684-95 e6. Epub 2017/08/16.
14. Cortes JE, Jean Khoury H, Kantarjian H, Brummendorf TH, Mauro MJ, Matczak E, et al. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. 2016;91(6):606-16. Epub 2016/03/15.
15. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011;118(17):4567-76. Epub 2011/08/26.
16. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Erratum: Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2013;122(14):2524.
17. Cortes JE, Khoury HJ, Kantarjian HM, Lipton JH, Kim DW, Schafhausen P, et al. Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol*. 2016;91(12):1206-14. Epub 2016/08/18.
18. Gambacorti-Passerini C, Brummendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Masszi T, Assouline S, et al. Bosutinib efficacy and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib resistance or intolerance: Minimum 24-month follow-up. *Am J Hematol*. 2014;89(7):732-42. Epub 2014/04/09.
19. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase 1/2 study. *Haematologica*. 2018. Epub 2018/05/19.
20. Gambacorti-Passerini C, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Brummendorf TH, et al. Long-term efficacy and safety of bosutinib in patients with advanced leukemia following resistance/intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2015;90(9):755-68. Epub 2015/06/05.
21. Kantarjian HM, Cortes JE, Kim DW, Khoury HJ, Brummendorf TH, Porkka K, et al. Bosutinib safety and management of toxicity in leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib and other tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2014;123(9):1309-18. Epub 2013/12/19.
22. Kantarjian HM, Mamolo CM, Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Brummendorf TH, Su Y, et al. Long-term patient-reported outcomes from an open-label safety and efficacy study of bosutinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients resistant or intolerant to prior therapy. *Cancer*. 2018;124(3):587-95. Epub 2017/10/27.
23. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-12. Epub 2012/03/01.
24. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2012;36(4):438-42. Epub 2011/11/01.

25. Trask PC, Cella D, Powell C, Reisman A, Whiteley J, Kelly V. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2013;37(1):9-13. Epub 2012/11/03.
26. Whiteley J, Reisman A, Shapiro M, Cortes J, Cella D. Health-related quality of life during bosutinib (SKI-606) therapy in patients with advanced chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(8):1325-34. Epub 2016/04/06.
27. Nakaseko C, Takahashi N, Ishizawa K, Kobayashi Y, Ohashi K, Nakagawa Y, et al. A phase 1/2 study of bosutinib in Japanese adults with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2015;101(2):154-64. Epub 2014/12/30.
28. Takahashi N, Nakaseko C, Kobayashi Y, Miyamura K, Ono C, Koide Y, et al. Long-term treatment with bosutinib in a phase 1/2 study in Japanese chronic myeloid leukemia patients resistant/intolerant to prior tyrosine kinase inhibitor treatment. *Int J Hematol.* 2017;106(3):398-410. Epub 2017/04/15.
29. ClinicalTrials.gov. NCT00261846 - Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2017. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261846>. [Zugriff am: 05.06.2018]
30. WHO ICTRP. EUCTR2005-004230-40-DE - A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2016. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004230-40-DE>. [Zugriff am: 05.06.2018]
31. WHO ICTRP. CTRI/2009/091/000583 - A clinical trial to see the effect of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2018. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000583>. [Zugriff am: 05.06.2018]
32. EU-CTR. 2005-004230-40 - A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 0000. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004230-40/DE>. [Zugriff am: 05.06.2018]
33. PharmNet.Bund. 2005-004230-40 - A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 0000. Verfügbar unter: <https://portal.dimdi.de/clinical-trials/servlet/FlowController/DisplayDocuments?uid=19&docId=7&changebranch=true>. [Zugriff am: 05.06.2018]
34. ClinicalTrials.gov. NCT00811070 - Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2016. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00811070>. [Zugriff am: 05.06.2018]
35. WHO ICTRP. NCT00811070 - Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811070>. [Zugriff am: 05.06.2018]
36. Pfizer Inc. Full/Supplemental Clinical Study Report. Protocol 3160A4-200-WW (B1871006). A Phase 1/2 Study of Bosutinib (SKI-606) in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2017.
37. Pfizer Japan Inc. Full Clinical Study Report. Protocol 3160A4-2203 (B1871007). A Phase 1/2 Study of SKI-606 Administered as a Single Agent in Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2013.

38. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S241-7. Epub 2015/03/31.
39. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164-72. Epub 1999/07/15.
40. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50. Epub 2007/07/31.
41. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol.* 2011;730:33-61. Epub 2011/03/25.
42. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (rohe Rate) pro 100.000 Einwohner in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen im Jahr 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 04.06.2018]
43. PFIZER PHARMA GmbH. Eigene Berechnung. Prävalenzprognose für die CML bis 2023. 2018.
44. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
45. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 20.06.2018]
46. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51. Epub 2017/09/09.
47. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie.* 2016;34(1/2):3-12.
48. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(7):114-21. Epub 2010/03/12.
49. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S, et al. Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. *Value Health.* 2012;15(8):1051-8. Epub 2012/12/19.
50. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie 3160A4-200-WW (B1871006). 2018.
51. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Bosutinib. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2013. 2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 04.06.2018]
52. European Medicines Agency. Bosulif SOB 001.2 (Protocol B1871039) - Post Authorisation Measure. EMA/179135/2014. 2014.
53. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation zu Hydroxycarbamid Ribosepharm 500 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017. 2017.

54. Roche Pharma AG. Fachinformation zu Roferon[®]-A (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Dezember 2016. 2016.
55. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation zu IntronA[®] (Interferon alfa-2b) 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen. Stand der Information: September 2017. 2017.
56. Duyster J, von Bubnoff N, Menzel H, Christ B. Chronische myeloische Leukämie. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt Verlag; 2009.
57. Thielen N, Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ, Janssen JJ. New insights into the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia: towards a path to cure. *Neth J Med.* 2011;69(10):430-40. Epub 2011/11/08.
58. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Chronic Myeloid Leukemia. Version 4.2018 - January 24, 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml_blocks.pdf. [Zugriff am: 12.03.2018]
59. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med.* 2012;3:51-76. Epub 2012/08/24.
60. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig[®] (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2018. 2018.
61. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ponatinib. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2646/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2018]
62. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:293-303. Epub 2017/08/24.
63. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. *Leukemia.* 2015;29(6):1336-43. Epub 2015/03/19.
64. Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood.* 2012;120(4):737-47. Epub 2012/06/02.
65. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2016 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. 2017. Verfügbar unter: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>. [Zugriff am: 26.03.2018]
66. Pfizer Inc. CTD 2.5 Clinical Overview - Bosutinib. 2011.
67. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie 3160A4-2203 (B1871007). 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.06.2018
Zeitsegment	April 2018
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid/	1.548
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	324
3	exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/ or exp Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase/ or exp Leukemia, Myeloid, Blast Crisis/	69
4	exp Philadelphia Chromosome/	36
5	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	1.663
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2.860
7	(Bosutinib or Bosulif or SKI-606 or PF-05208763).mp.	71
8	6 and 7	65

Datenbankname	EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.06.2018
Zeitsegment	1947 bis 04.06.2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [8]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic myeloid leukemia/	43.277
2	exp BCR ABL protein/	11.593
3	exp Philadelphia 1 chromosome/	6.715
4	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	67.564
5	1 or 2 or 3 or 4	68.854
6	exp bosutinib/	1.960
7	(Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.	2.028
8	6 or 7	2.028
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.571.482
10	5 and 8 and 9	126

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	05.06.2018
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [8]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid/ or exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	88.995
2	exp Fusion Proteins, bcr-abl/	5.983
3	exp Philadelphia Chromosome/	2.519
4	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	36.488
5	1 or 2 or 3 or 4	102.238
6	(Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.	423
7	randomized controlled trial.pt. or (randomized or placebo).mp.	802.899
8	5 and 6 and 7	34

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials,
EBM Reviews – Cochrane Database of Systematic Reviews,
EBM Reviews – Database of Abstracts of Reviews of Effects,
EBM Reviews – Health Technology Assessment,
EBM Reviews – NHS Economic Evaluation Database

Suchoberfläche Ovid

Datum der Suche 05.06.2018

Zeitsegment April 2018,
2005 bis 31.05.2018,
1. Quartal 2016,
4. Quartal 2016,
1. Quartal 2016

Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid/	1.584
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	324
3	exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/ or exp Leukemia, Myeloid, Accelerated Phase/ or exp Leukemia, Myeloid, Blast Crisis/	79
4	exp Philadelphia Chromosome/	37
5	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	1.803
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3.014
7	(Bosutinib or Bosulif or SKI-606 or PF-05208763).mp.	76
8	6 and 7	69

Datenbankname EMBASE Classic+EMBASE
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 05.06.2018
Zeitsegment 1947 bis 04.06.2018
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic myeloid leukemia/	43.277
2	exp BCR ABL protein/	11.593
3	exp Philadelphia 1 chromosome/	6.715
4	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	67.564
5	1 or 2 or 3 or 4	68.854
6	exp bosutinib/	1.960
7	(Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.	2.028
8	6 or 7	2.028
9	5 and 8	1.376

Datenbankname Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®
Suchoberfläche Ovid
Datum der Suche 05.06.2018
Zeitsegment 1946 bis heute
Suchfilter Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid/ or exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	88.995
2	exp Fusion Proteins, bcr-abl/	5.983
3	exp Philadelphia Chromosome/	2.519
4	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	36.488
5	1 or 2 or 3 or 4	102.238
6	(Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.	423
7	5 and 6	265

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	"Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR BCR-ABL [Condition/Disease] Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4 [Intervention/Treatment]
Treffer	21

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4 [BASIC SEARCH] ALL [Recruitment Status]
Treffer	62 (147 records)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	((chronic myeloid leukemia) OR CML OR BCR-ABL) AND (Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4)
Treffer	12

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	?Bosutinib? [Active Substance] ODER ?Bosutinib? [Product name/code] ODER ?Bosutinib? [Textfelder] ODER ?Bosulif? [Active Substance] ODER ?Bosulif? [Product name/code] ODER ?SKI-606? [Active Substance] ODER ?SKI-606? [Product name/code] ODER ?PF-05208763? [Product name/code] ODER ?380843-75-4? [CAS-Nummer]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	"Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR BCR-ABL [Condition/Disease] Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4 [Intervention/Treatment]
Treffer	21

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4 [BASIC SEARCH] ALL [Recruitment Status]
Treffer	62 (147 records)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	((chronic myeloid leukemia) OR CML OR BCR-ABL) AND (Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4)
Treffer	12

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	05.06.2018
Suchstrategie	?Bosutinib? [Active Substance] ODER ?Bosutinib? [Product name/code] ODER ?Bosutinib? [Textfelder] ODER ?Bosulif? [Active Substance] ODER ?Bosulif? [Product name/code] ODER ?SKI-606? [Active Substance] ODER ?SKI-606? [Product name/code] ODER ?PF-05208763? [Product name/code] ODER ?380843-75-4? [CAS-Nummer]
Treffer	7

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

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cortes, J. E.; Jean Khoury, H.; Kantarjian, H.; Brummendorf, T. H.; Mauro, M. J.; Matczak, E.; Pavlov, D.; Aguiar, J. M.; Fly, K. D.; Dimitrov, S.; Leip, E.; Shapiro, M.; Lipton, J. H.; Durand, J. B. Gambacorti-Passerini, C. 2016. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. American Journal of Hematology, 91(6): 606-16	A5 Studientyp falsch

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cortes, J.; Jabbour, E.; Kantarjian, H.; Yin, C. C.; Shan, J.; O'Brien, S.; Garcia-Manero, G.; Giles, F.; Breeden, M.; Reeves, N.; Wierda, W. G. Jones, D.. 2007. Dynamics of BCR-ABL kinase domain mutations in chronic myeloid leukemia after sequential treatment with multiple tyrosine kinase inhibitors. <i>Blood</i> , 110(12): 4005-4011	A1 Patientenpopulation falsch
2	Cortes, J.; Quintas-Cardama, A.; Jabbour, E.; O'Brien, S.; Verstovsek, S.; Borthakur, G.; Ravandi, F.; Garcia-Manero, G.; Burton, E.; Shan, J. Kantarjian, H.. 2011. The clinical significance of achieving different levels of cytogenetic response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after failure to front-line therapy: Is complete cytogenetic response the only desirable endpoint?. <i>Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia</i> , 11(5): 421-426	A5 Studientyp falsch
3	Giehl, M.; Leitner, A.; Haferlach, C.; Duesberg, P.; Hofmann, W. K.; Hofheinz, R.; Seifarth, W.; Hochhaus, A. Fabarius, A. 2010. Detection of centrosome aberrations in disease-unrelated cells from patients with tumor treated with tyrosine kinase inhibitors. <i>European Journal of Haematology</i> , 85(2): 139-148	A1 Patientenpopulation falsch
4	Jabbour, E.; Kantarjian, H.; Jones, D.; Breeden, M.; Garcia-Manero, G.; O'Brien, S.; Ravandi, F.; Borthakur, G. Cortes, J.. 2008. Characteristics and outcomes of patients with Chronic myeloid leukemia and T315I mutation following failure of imatinib mesylate therapy. <i>Blood</i> , Pages: 112(1): 53-55	A1 Patientenpopulation falsch
5	Kim, D.; Kim, D. W.; Cho, B. S.; Goh, H. G.; Kim, S. H.; Kim, W. S.; Lee, J.; Kweon, I. Y.; Park, S. H.; Yoon, J. H.; Kim, N. D. Chun, H.. 2009. Structural modeling of V299L and E459K Bcr-Abl mutation, and sequential therapy of tyrosine kinase inhibitors for the compound mutations. <i>Leukemia Research</i> , 33(9): 1260-1265	A5 Studientyp falsch

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
6	Lima, L.; Bernal-Mizrachi, L.; Saxe, D.; Mann, K. P.; Tighiouart, M.; Arellano, M.; Heffner, L.; McLemore, M.; Langston, A.; Winton, E. Khoury, H. J.. 2011. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. <i>Cancer</i> , 117(6): 1245-1252	A5 Studientyp falsch
7	Milojkovic, D.; Apperley, J. F.; Gerrard, G.; Ibrahim, A. R.; Szydlo, R.; Bua, M.; Reid, A.; Rezvani, K.; Foroni, L.; Goldman, J. Marin, D.. 2012. Responses to second-line tyrosine kinase inhibitors are durable: An intention-to-treat analysis in chronic myeloid leukemia patients. <i>Blood</i> , 119(8): 1838-1843	A7 Publikationstyp falsch
8	Mustjoki, S.; Auvinen, K.; Kreutzman, A.; Rousselot, P.; Hernesniemi, S.; Melo, T.; Lahesmaa-Korpinen, A. M.; Hautaniemi, S.; Bouchet, S.; Molimard, M.; Smykla, R.; Lee, F. Y.; Vakkila, J.; Jalkanen, S.; Salmi, M. Porkka, K.. 2013. Rapid mobilization of cytotoxic lymphocytes induced by dasatinib therapy. <i>Leukemia</i> , 27(4): 914-924	A4 Kein patientenrelevanter Endpunkt
9	Mustjoki, S.; Rohon, P.; Rapakko, K.; Jalkanen, S.; Koskenvesa, P.; Lundan, T. Porkka, K.. 2010. Low or undetectable numbers of Philadelphia chromosome-positive leukemic stem cells (Ph CD34 CD38 neg) in chronic myeloid leukemia patients in complete cytogenetic remission after tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Leukemia</i> , 24(1): 219-222	A1 Patientenpopulation falsch
10	Neelakantan, P.; Rezvani, K.; May, P.; Gerrard, G.; Marco, B.; Paliompeis, C.; Reid, A.; Goldman, J.; Marin, D. Milojkovic, D.. 2014. Excellent outcome after repeated changes of tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukaemia in complete cytogenetic response due to minor side effects. <i>British Journal of Haematology</i> , 164(4): 608-610	A1 Patientenpopulation falsch
11	Quintas-Cardama, A.; Han, X.; Kantarjian, H. Cortes, J. 2009. Tyrosine kinase inhibitor-induced platelet dysfunction in patients with chronic myeloid leukemia. <i>Blood</i> , 114(2): 261-263	A7 Publikationstyp falsch

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
12	Quintas-Cardama, A.; Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Jabbour, E.; Borthakur, G.; Ravandi, F.; Verstovsek, S.; Shan, J. Cortes, J.. 2011. Outcome of patients with chronic myeloid leukemia with multiple ABL1 kinase domain mutations receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. <i>Haematologica</i> , 96(6): 918-921	A1 Patientenpopulation falsch
13	Takahashi, N.. 2015. IV. New treatment options for patients with CML-bosutinib. [Japanese]. <i>Japanese Journal of Cancer and Chemotherapy</i> , 42(5): 563-567	A7 Publikationstyp falsch
14	Abumiya, M.; Mita, A.; Takahashi, S.; Yoshioka, T.; Kameoka, Y.; Takahashi, N. Miura, M.. 2018. Effects of polymorphisms in NR1I2, CYP3A4, and ABC transporters on the steady-state plasma trough concentrations of bosutinib in Japanese patient with chronic myeloid leukemia. <i>Medical Oncology</i> , 35 (6) (no pagination)(90).	A4 Kein patientenrelevanter Endpunkt
15	Mita, A.; Abumiya, M.; Miura, M.; Niioka, T.; Takahashi, S.; Yoshioka, T.; Kameoka, Y. Takahashi, N.. 2018. Correlation of plasma concentration and adverse effects of bosutinib: Standard dose or dose-escalation regimens of bosutinib treatment for patients with chronic myeloid leukemia. <i>Experimental Hematology and Oncology</i> , 7 (1) (no pagination)(9).	A1 Patientenpopulation falsch
16	Naqvi, K.; Cortes, J. E.; Luthra, R.; O'Brien, S.; Wierda, W.; Borthakur, G.; Kadia, T.; Garcia-Manero, G.; Ravandi, F.; Rios, M. B.; Deltasala, S.; Pierce, S.; Jabbour, E.; Patel, K. Kantarjian, H.. 2018. Characteristics and outcome of chronic myeloid leukemia patients with E255K/V BCR-ABL kinase domain mutations. <i>International Journal of Hematology</i> , 107(6): 689-695.	A1 Patientenpopulation falsch
17	Yamazaki, S.; Loi, C. M.; Kimoto, E.; Costales, C. Varma, M. V.. 2018. Application of Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling in Understanding Bosutinib Drug-Drug Interactions: Importance of Intestinal P-Glycoprotein. <i>Drug Metabolism & Disposition</i> , 08: 08.	A1 Patientenpopulation falsch

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00261846	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261846	A5 Studientyp falsch
2	NCT00574873	Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574873	A1 Patientenpopulation falsch
3	NCT00759837	Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759837	A2 Intervention falsch
4	NCT00811070	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811070	A5 Studientyp falsch
5	NCT01374139	Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374139	A1 Patientenpopulation falsch
6	NCT01903733	Bosutinib Treatment Extension Study Only For Subjects With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Participated In Bosutinib Studies B1871006 Or B1871008. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903733	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studien- bezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
7	NCT02058277	A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058277	A1 Patientenpopulation falsch
8	NCT02130557	A Multicenter Phase 3, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130557	A1 Patientenpopulation falsch
9	NCT02228382	Safety And Efficacy Study Of Bosutinib In Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With One Or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228382	A5 Studientyp falsch
10	NCT02269267	The Life After Stopping Tyrosine Kinase Inhibitors Study (The LAST Study). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269267	A2 Intervention falsch
11	NCT02311998	Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive Philadelphia-Chromosome (PC) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311998	A2 Intervention falsch
12	NCT02445742	CML Treated With Bosutinib After Relapse. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445742	A5 Studientyp falsch
13	NCT02501330	Safety And Efficacy Of Bosutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501330	A5 Studientyp falsch
14	NCT02546375	A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546375	A5 Studientyp falsch
15	NCT02638467	Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638467	A2 Intervention falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
16	NCT02782403	Axitinib and Bosutinib for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic, Accelerated or Blastic Phases. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782403	A5 Studientyp falsch
17	NCT02810990	Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810990	A2 Intervention falsch
18	NCT02906696	Bosutinib Dose-Optimization Study in Chronic Myeloid Leukemia (CML). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906696	A5 Studientyp falsch
19	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106779	A7 Publikationstyp falsch
20	NCT03128411	Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128411	A1 Patientenpopulation falsch
21	NCT03205267	Phase II Study Testing the Tolerability and the Efficacy of Bosutinib in Chronic Phase CML Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205267	A5 Studientyp falsch
WHO ICTRP			
22	EUCTR2005-004230-40-DE	A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004230-40-DE	A5 Studientyp falsch
23	EUCTR2005-005543-25-MT	Phase II Study of SKI-606 in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005543-25-MT	A1 Patientenpopulation falsch
24	EUCTR2007-003780-50-DE	Comparison of Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003780-50-DE	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
25	EUCTR2008-002457-20-ES	„Estudio de fase 2, aleatorizado y abierto, de bosutinib administrado en combinación con exemestano frente a exemestano solo como tratamiento de segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE+/RPg+/ErbB2- localmente avanzado o metastático“. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002457-20-ES	A1 Patientenpopulation falsch
26	EUCTR2008-006252-21-HU	A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Bosutinib Administered in Combination With Letrozole Versus Letrozole Alone as First Line Therapy in Post-Menopausal Women With Locally Advanced or Metastatic ER+/PgR+/erbB2- Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006252-21-HU	A1 Patientenpopulation falsch
27	EUCTR2009-011878-15-HU	A phase ½, open-label study of bosutinib administered in combination with capecitabine in subjects with solid tumor and ErbB2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011878-15-HU	A1 Patientenpopulation falsch
28	EUCTR2013-000691-15-IT	EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000691-15-IT	A5 Studientyp falsch
29	EUCTR2013-003250-25-SE	Safety and Efficacy Study of Bosutinib in Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with one or two more Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003250-25-SE	A5 Studientyp falsch
30	EUCTR2013-004323-37-ES	Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004323-37-ES	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
31	EUCTR2013-005101-31-BE	A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005101-31-BE	A1 Patientenpopulation falsch
32	EUCTR2014-003126-40-IT	Stem cells transplant from matched donor in patients with chronic myeloid leukemia who do not improve with TKI therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003126-40-IT	A2 Intervention falsch
33	EUCTR2014-005341-44-AT	Tumor profiling. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005341-44-AT	A1 Patientenpopulation falsch
34	EUCTR2014-005531-13-DE	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, Nilotinib or Dasatinib therapy, „Bosutinib Dose Optimization Study - BODO-Study“. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005531-13-DE	A5 Studientyp falsch
35	EUCTR2016-002461-66-HU	A Phase 3 study comparing treatment of patients with Chronic Myelogenous Leukemia with ABL001 versus Bosutinib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002461-66-HU	A7 Publikationstyp falsch
36	CTRI/2009/091/000362	Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000362	A1 Patientenpopulation falsch
37	CTRI/2009/091/000491	A clinical trial to study the effects of Bosutinib (SKI-606) compared with Imatinib in patients newly diagnosed with philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000491	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studien- bezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
38	CTRI/2009/091/000583	A clinical trial to see the effect of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000583	A5 Studientyp falsch
39	JPRN-UMIN000032282	A phase 2 study of BOsutinib Gradual Increase as a second or third line treatment for chronic myeloid leukemia in chronic phase. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032282	A5 Studientyp falsch
40	NCT00195260	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Advanced Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195260	A1 Patientenpopulation falsch
41	NCT00319254	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Subjects With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319254	A1 Patientenpopulation falsch
42	NCT00406406	Study Evaluating SKI-606 Administered to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406406	A1 Patientenpopulation falsch
43	NCT00434486	Study Evaluating Drug Interaction Between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434486	A1 Patientenpopulation falsch
44	NCT00499538	Study Evaluating 3 New Formulations of SKI-606 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499538	A1 Patientenpopulation falsch
45	NCT00574873	Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574873	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
46	NCT00721474	Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Bosutinib Administered Orally to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721474	A1 Patientenpopulation falsch
47	NCT00725426	Effect of Rifampin on Bosutinib When Both Are Given to Healthy People. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725426	A1 Patientenpopulation falsch
48	NCT00757341	Study Evaluating The Mass Balance And Metabolic Disposition Of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757341	A1 Patientenpopulation falsch
49	NCT00759837	Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759837	A2 Intervention falsch
50	NCT00777530	Study Evaluating Ascending Single-Dose Of Bosutinib Administered With Multiple Doses Of Ketoconazole To Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777530	A1 Patientenpopulation falsch
51	NCT00793546	Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793546	A1 Patientenpopulation falsch
52	NCT00811070	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811070	A5 Studientyp falsch
53	NCT00880009	Study Evaluating Bosutinib-Letrozole Combination Versus Letrozole Alone In Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880009	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
54	NCT00914121	Study Evaluating The Effect of Bosutinib (SKI-606) On Cardiac Repolarization (Rhythms Of The Heart). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914121	A1 Patientenpopulation falsch
55	NCT00934674	Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00934674	A1 Patientenpopulation falsch
56	NCT00952913	Study Evaluating The Potential Effect Of Lansoprazole On The Pharmacokinetics Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952913	A1 Patientenpopulation falsch
57	NCT00959946	Study Of Bosutinib With Capecitabine In Solid Tumors And Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959946	A1 Patientenpopulation falsch
58	NCT01001936	Study Evaluating SKI-606 in Subject With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001936	A1 Patientenpopulation falsch
59	NCT01025570	A Study Evaluating Gemcitabine Plus Bosutinib for Patients With Resected Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025570	A1 Patientenpopulation falsch
60	NCT01080365	Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib Under Fed Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080365	A1 Patientenpopulation falsch
61	NCT01233869	Bosutinib For Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233869	A1 Patientenpopulation falsch
62	NCT01233882	Bosutinib In Subjects With Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233882	A2 Intervention falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
63	NCT01331291	Bosutinib in Adult Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01331291	A1 Patientenpopulation falsch
64	NCT01374139	Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374139	A1 Patientenpopulation falsch
65	NCT02058277	A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058277	A1 Patientenpopulation falsch
66	NCT02102633	Drug Interaction Study Between Bosutinib And Dabigatran. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102633	A1 Patientenpopulation falsch
67	NCT02192294	Absolute Bioavailability Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192294	A1 Patientenpopulation falsch
68	NCT02228382	Safety And Efficacy Study Of Bosutinib In Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With One Or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228382	A5 Studientyp falsch
69	NCT02311998	Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive Philadelphia-Chromosome (PC) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998	A2 Intervention falsch
70	NCT02445742	CML Treated With Bosutinib After Relapse. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445742	A5 Studientyp falsch
71	NCT02501330	Safety And Efficacy Of Bosutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501330	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
72	NCT02546375	A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546375	A5 Studientyp falsch
73	NCT02638467	Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638467	A5 Studientyp falsch
74	NCT02782403	Axitinib and Bosutinib for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic, Accelerated or Blastic Phases. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782403	A5 Studientyp falsch
75	NCT02810990	Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810990	A5 Studientyp falsch
76	NCT02906696	Bosutinib Dose-Optimization Study in Chronic Myeloid Leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906696	A5 Studientyp falsch
77	NCT02921477	Study for the Use of TKIs for Treatment of Cognitive Decline Due to Degenerative Dementias. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921477	A1 Patientenpopulation falsch
78	NCT03023319	Bosutinib in Combination With Pemetrexed in Patients With Selected Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023319	A1 Patientenpopulation falsch
79	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106779	A7 Publikationstyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
80	NCT03128411	Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128411	A1 Patientenpopulation falsch
81	NCT03297606	Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606	A1 Patientenpopulation falsch
82	NTR5501	Bosutinib study in patients with pediatric CML. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5501	A1 Patientenpopulation falsch
83	PER-020-14	AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-020-14	A5 Studientyp falsch
EU-CTR			
84	2005-004230-40	A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004230-40/DE	A5 Studientyp falsch
85	2007-003780-50	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003780-50/DE	A1 Patientenpopulation falsch
86	2013-000691-15	AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000691-15/IT	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
87	2013-000706-36	A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000706-36/IT	A1 Patientenpopulation falsch
88	2013-003250-25	A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003250-25/SE	A5 Studientyp falsch
89	2013-004323-37	Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004323-37/ES	A5 Studientyp falsch
90	2013-005101-31	A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005101-31/BE	A1 Patientenpopulation falsch
91	2014-003126-40	Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a matched donor in patients with chronic myeloid leukemia failing to gain normal hemopoiesis under TKIs therapy. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003126-40/IT	A2 Intervention falsch
92	2014-005531-13	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005531-13/DE	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
93	2015-002916-34	A phase I/II study of Bosutinib in pediatric patients with Chronic Myeloid Leukemia who are resistant or intolerant to at least one prior Tyrosine Kinase Inhibitor therapy, ITCC-054/AAML1621. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002916-34/NL	A1 Patientenpopulation falsch
94	2015-003502-16	Treatment optimization for patients with chronic myeloid leukemia (CML) with treatment naïve disease (1st line) and patients with resistance or intolerance against alternative Abl-Kinase Inhibitors. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003502-16/DE	A2 Intervention falsch
95	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyro. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002461-66/HU	A7 Publikationstyp falsch
PharmNet.Bund			
96	2005-004230-40	A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp falsch
97	2007-003780-50	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation falsch
98	2013-000706-36	A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
99	2013-003250-25	A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors - Eine Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie der Phase IV zu Bosutinib (Bosulif®) bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie, die zuvor mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurde. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp falsch
100	2014-005531-13	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, Nilotinib or Dasatinib therapy, „Bosutinib Dose Optimization Study - BODO-Study“ - Multizentrische, offene einarmige Phase II Studie, welche die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bosutinib mit initialer langsamer Dosisteigerung testet bei CML-Patienten, die sich refraktär oder intolerant auf eine Therapie mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib gezeigt haben. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp falsch
101	2015-003502-16	Treatment optimization for patients with chronic myeloid leukemia (CML) with treatment naïve disease (1st line) and patients with resistance or intolerance against alternative Abl-Kinase Inhibitors (>=2nd line) - Behandlungsoptimierung für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) mit Behandlung der natürlichen Krankheit (1. Linie) und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber der alternativen Abl-Kinase Hemmer (>=2. Linie). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
102	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Publikationstyp falsch

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00574873	Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574873	A1 Patientenpopulation falsch
2	NCT00759837	Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759837	A2 Intervention falsch
3	NCT01374139	Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374139	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
4	NCT01903733	Bosutinib Treatment Extension Study Only For Subjects With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Participated In Bosutinib Studies B1871006 Or B1871008. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903733	A7 Publikationstyp falsch
5	NCT02058277	A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058277	A1 Patientenpopulation falsch
6	NCT02130557	A Multicenter Phase 3, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130557	A1 Patientenpopulation falsch
7	NCT02228382	Safety And Efficacy Study Of Bosutinib In Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With One Or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228382	A7 Publikationstyp falsch
8	NCT02269267	The Life After Stopping Tyrosine Kinase Inhibitors Study (The LAST Study). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269267	A2 Intervention falsch
9	NCT02311998	Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive Philadelphia-Chromosome (PC) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311998	A2 Intervention falsch
10	NCT02445742	CML Treated With Bosutinib After Relapse. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445742	A7 Publikationstyp falsch
11	NCT02501330	Safety And Efficacy Of Bosutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501330	A5 Studientyp falsch
12	NCT02546375	A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546375	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
13	NCT02638467	Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638467	A2 Intervention falsch
14	NCT02782403	Axitinib and Bosutinib for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic, Accelerated or Blastic Phases. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782403	A7 Publikationstyp falsch
15	NCT02810990	Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810990	A2 Intervention falsch
16	NCT02906696	Bosutinib Dose-Optimization Study in Chronic Myeloid Leukemia (CML). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906696	A7 Publikationstyp falsch
17	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106779	A7 Publikationstyp falsch
18	NCT03128411	Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128411	A1 Patientenpopulation falsch
19	NCT03205267	Phase II Study Testing the Tolerability and the Efficacy of Bosutinib in Chronic Phase CML Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205267	A7 Publikationstyp falsch
WHO ICTRP			
20	EUCTR2005-005543-25-MT	Phase II Study of SKI-606 in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005543-25-MT	A1 Patientenpopulation falsch
21	EUCTR2007-003780-50-DE	Comparison of Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003780-50-DE	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
22	EUCTR2008-002457-20-ES	„Estudio de fase 2, aleatorizado y abierto, de bosutinib administrado en combinación con exemestano frente a exemestano solo como tratamiento de segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE+/RPg+/ErbB2- localmente avanzado o metastático“. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002457-20-ES	A1 Patientenpopulation falsch
23	EUCTR2008-006252-21-HU	A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Bosutinib Administered in Combination With Letrozole Versus Letrozole Alone as First Line Therapy in Post-Menopausal Women With Locally Advanced or Metastatic ER+/PgR+/erbB2- Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006252-21-HU	A1 Patientenpopulation falsch
24	EUCTR2009-011878-15-HU	A phase ½, open-label study of bosutinib administered in combination with capecitabine in subjects with solid tumor and ErbB2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011878-15-HU	A1 Patientenpopulation falsch
25	EUCTR2013-000691-15-IT	EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000691-15-IT	A7 Publikationstyp falsch
26	EUCTR2013-003250-25-SE	Safety and Efficacy Study of Bosutinib in Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with one or two more Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003250-25-SE	A7 Publikationstyp falsch
27	EUCTR2013-004323-37-ES	Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004323-37-ES	A7 Publikationstyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
28	EUCTR2013-005101-31-BE	A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005101-31-BE	A1 Patientenpopulation falsch
29	EUCTR2014-003126-40-IT	Stem cells transplant from matched donor in patients with chronic myeloid leukemia who do not improve with TKI therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003126-40-IT	A2 Intervention falsch
30	EUCTR2014-005341-44-AT	Tumor profiling. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005341-44-AT	A1 Patientenpopulation falsch
31	EUCTR2014-005531-13-DE	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, Nilotinib or Dasatinib therapy, „Bosutinib Dose Optimization Study - BODO-Study“. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005531-13-DE	A7 Publikationstyp falsch
32	EUCTR2016-002461-66-HU	A Phase 3 study comparing treatment of patients with Chronic Myelogenous Leukemia with ABL001 versus Bosutinib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002461-66-HU	A7 Publikationstyp falsch
33	CTRI/2009/091/000362	Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000362	A1 Patientenpopulation falsch
34	CTRI/2009/091/000491	A clinical trial to study the effects of Bosutinib (SKI-606) compared with Imatinib in patients newly diagnosed with philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000491	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
35	JPRN-UMIN000032282	A phase 2 study of BOsutinib Gradual Increase as a second or third line treatment for chronic myeloid leukemia in chronic phase. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032282	A7 Publikationstyp falsch
36	NCT00195260	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Advanced Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195260	A1 Patientenpopulation falsch
37	NCT00319254	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Subjects With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319254	A1 Patientenpopulation falsch
38	NCT00406406	Study Evaluating SKI-606 Administered to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406406	A1 Patientenpopulation falsch
39	NCT00434486	Study Evaluating Drug Interaction Between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434486	A1 Patientenpopulation falsch
40	NCT00499538	Study Evaluating 3 New Formulations of SKI-606 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499538	A1 Patientenpopulation falsch
41	NCT00574873	Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574873	A1 Patientenpopulation falsch
42	NCT00721474	Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Bosutinib Administered Orally to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721474	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
43	NCT00725426	Effect of Rifampin on Bosutinib When Both Are Given to Healthy People. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725426	A1 Patientenpopulation falsch
44	NCT00757341	Study Evaluating The Mass Balance And Metabolic Disposition Of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757341	A1 Patientenpopulation falsch
45	NCT00759837	Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759837	A2 Intervention falsch
46	NCT00777530	Study Evaluating Ascending Single-Dose Of Bosutinib Administered With Multiple Doses Of Ketoconazole To Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777530	A1 Patientenpopulation falsch
47	NCT00793546	Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793546	A1 Patientenpopulation falsch
48	NCT00880009	Study Evaluating Bosutinib-Letrozole Combination Versus Letrozole Alone In Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880009	A1 Patientenpopulation falsch
49	NCT00914121	Study Evaluating The Effect of Bosutinib (SKI-606) On Cardiac Repolarization (Rhythms Of The Heart). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914121	A1 Patientenpopulation falsch
50	NCT00934674	Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00934674	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
51	NCT00952913	Study Evaluating The Potential Effect Of Lansoprazole On The Pharmacokinetics Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952913	A1 Patientenpopulation falsch
52	NCT00959946	Study Of Bosutinib With Capecitabine In Solid Tumors And Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959946	A1 Patientenpopulation falsch
53	NCT01001936	Study Evaluating SKI-606 in Subject With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001936	A1 Patientenpopulation falsch
54	NCT01025570	A Study Evaluating Gemcitabine Plus Bosutinib for Patients With Resected Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025570	A1 Patientenpopulation falsch
55	NCT01080365	Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib Under Fed Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080365	A1 Patientenpopulation falsch
56	NCT01233869	Bosutinib For Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233869	A1 Patientenpopulation falsch
57	NCT01233882	Bosutinib In Subjects With Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233882	A2 Intervention falsch
58	NCT01331291	Bosutinib in Adult Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01331291	A1 Patientenpopulation falsch
59	NCT01374139	Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374139	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
60	NCT02058277	A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058277	A1 Patientenpopulation falsch
61	NCT02102633	Drug Interaction Study Between Bosutinib And Dabigatran. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102633	A1 Patientenpopulation falsch
62	NCT02192294	Absolute Bioavailability Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192294	A1 Patientenpopulation falsch
63	NCT02228382	Safety And Efficacy Study Of Bosutinib In Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With One Or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02228382	A7 Publikationstyp falsch
64	NCT02311998	Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive Philadelphia-Chromosome (PC) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998	A2 Intervention falsch
65	NCT02445742	CML Treated With Bosutinib After Relapse. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445742	A7 Publikationstyp falsch
66	NCT02501330	Safety And Efficacy Of Bosutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501330	A5 Studientyp falsch
67	NCT02546375	A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546375	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT02638467	Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638467	A2 Intervention falsch
69	NCT02782403	Axitinib and Bosutinib for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic, Accelerated or Blastic Phases. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782403	A7 Publikationstyp falsch
70	NCT02810990	Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810990	A7 Publikationstyp falsch
71	NCT02906696	Bosutinib Dose-Optimization Study in Chronic Myeloid Leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906696	A7 Publikationstyp falsch
72	NCT02921477	Study for the Use of TKIs for Treatment of Cognitive Decline Due to Degenerative Dementias. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921477	A1 Patientenpopulation falsch
73	NCT03023319	Bosutinib in Combination With Pemetrexed in Patients With Selected Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023319	A1 Patientenpopulation falsch
74	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106779	A7 Publikationstyp falsch
75	NCT03128411	Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128411	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
76	NCT03297606	Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606	A1 Patientenpopulation falsch
77	NTR5501	Bosutinib study in patients with pediatric CML. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5501	A1 Patientenpopulation falsch
78	PER-020-14	AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-020-14	A7 Publikationstyp falsch
EU-CTR			
79	2007-003780-50	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 2008 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-003780-50/DE	A1 Patientenpopulation falsch
80	2013-000691-15	AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. EU-CTR. 2013 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000691-15/IT	A7 Publikationstyp falsch
81	2013-000706-36	A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic. EU-CTR. 2013 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-000706-36/IT	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
82	2013-003250-25	A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003250-25/SE	A7 Publikationstyp falsch
83	2013-004323-37	Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-004323-37/ES	A7 Publikationstyp falsch
84	2013-005101-31	A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005101-31/BE	A1 Patientenpopulation falsch
85	2014-003126-40	Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a matched donor in patients with chronic myeloid leukemia failing to gain normal hemopoiesis under TKIs therapy. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003126-40/IT	A2 Intervention falsch
86	2014-005531-13	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-005531-13/DE	A7 Publikationstyp falsch
87	2015-002916-34	A phase I/II study of Bosutinib in pediatric patients with Chronic Myeloid Leukemia who are resistant or intolerant to at least one prior Tyrosine Kinase Inhibitor therapy, ITCC-054/AAML1621. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-002916-34/NL	A1 Patientenpopulation falsch
88	2015-003502-16	Treatment optimization for patients with chronic myeloid leukemia (CML) with treatment naïve disease (1st line) and patients with resistance or intolerance against alternative Abl-Kinase Inhibitors. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2015-003502-16/DE	A2 Intervention falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
89	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyro. EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-002461-66/HU	A7 Publikationstyp falsch
PharmNet.Bund			
90	2007-003780-50	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation falsch
91	2013-000706-36	A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation falsch
92	2013-003250-25	A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors - Eine Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie der Phase IV zu Bosutinib (Bosulif®) bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie, die zuvor mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurde. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Publikationstyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
93	2014-005531-13	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, Nilotinib or Dasatinib therapy, „Bosutinib Dose Optimization Study - BODO-Study“ - Multizentrische, offene einarmige Phase II Studie, welche die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bosutinib mit initialer langsamer Dosisteigerung testet bei CML-Patienten, die sich refraktär oder intolerant auf eine Therapie mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib gezeigt haben. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Publikationstyp falsch
94	2015-003502-16	Treatment optimization for patients with chronic myeloid leukemia (CML) with treatment naïve disease (1st line) and patients with resistance or intolerance against alternative Abl-Kinase Inhibitors (>=2nd line) - Behandlungsoptimierung für Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) mit Behandlung der natürlichen Krankheit (1. Linie) und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber der alternativen Abl-Kinase Hemmer (>=2. Linie). PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention falsch
95	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. PharmNet.Bund. 0000 [Zugriffsdatum: 05.06.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A7 Publikationstyp falsch

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 3160A4-200

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronisch-myeloischer Leukämie evaluiert werden, die in der Vergangenheit Resistenzen bzw. Intoleranzen gegen ein gängiges Medikament (Imatinib, Nilotinib und/ oder Dasatinib) aufwiesen.</p> <p><u>Teil 1 – Dosis-Eskalationsphase</u> Festlegung einer maximal tolerierbaren Dosis bei Patienten in der chronischen Phase der CML, die resistent oder refraktär gegenüber Imatinib waren</p> <p><u>Teil 2 – Wirksamkeitsaspekte</u> Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronisch-myeloischer Leukämie evaluiert werden, die in der Vergangenheit Resistenzen bzw. Intoleranzen gegen ein gängiges Medikament (Imatinib, Nilotinib und/ oder Dasatinib) aufwiesen (siehe unten). Es wurden keine Hypothesen formuliert. Es handelt sich um eine einarmige Studie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine einarmige Studie, die Behandlung erfolgte unverblindet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Relevante Änderungen:</p> <p>Amendment 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Einschluss von Patienten in der CP in weitere Kohorten – Einschluss von Patienten in der AP in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weitere Kohorten</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ergänzung der Rationale für die Wahl der Dosis für Phase II – Änderung der Population zur Berechnung des primären Endpunkts von allen Patienten in der CP zu Patienten in der CP, die ausschließlich mit Imatinib vorbehandelt wurden – Ergänzung von sekundären Endpunkten: Dauer und Zeit bis MCyR, MCyR- und CHR-Raten, Änderung von PFS und OS von explorativem Endpunkt zu sekundärem Endpunkt <p>Amendment 4:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Zusätzlich Einschluss von Nilotinib-resistenten und -intoleranten Patienten in die explorative Kohorte, daher auch Erhöhung der Anzahl einzuschließender Patienten – Ergänzung von sekundären Endpunkten: OS- und PFS-Raten nach 1 und 2 Jahren werden geschätzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Diagnose und Kriterien für den Einschluss in die Studie</u></p> <p>Es wurden erwachsene Patienten, die an einer Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph⁺) chronisch-myeloischer Leukämie (CML) oder akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erkrankt sind, rekrutiert. Die Ph⁺ CML- oder Ph⁺ ALL-Diagnose sollte auf der Basis einer zytogenetischen Analyse oder einer PCR gestellt worden sein.</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Schriftliche Patienteneinwilligung – Resistenz gegenüber der Therapie mit Imatinib (≥ 600 mg) oder Intoleranz gegenüber der Imatinib-Therapie unabhängig von der Imatinib-Dosis (bei adäquater Dauer der Imatinib-Therapie) – ECOG Performance Status von 0 oder 1 bei Patienten in der CP bzw. bei fortgeschrittener Erkrankung 0/ 1/ 2 – Keine antiproliferative oder antileukämische Therapie innerhalb der letzten 7 Tage vor der Behandlung mit Bosutinib – Keine vorhandene Toxizität (Grad ≥ 2) nach erfolgter Krebstherapie (Genesung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>auf Grad 0 oder 1 bzw. zum Ausgangswert; mit Ausnahme von Alopezie)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Mindestens 3 Monate Abstand zu einer erfolgten Stammzelltransplantation – Fähigkeit, Tabletten oder Kapseln täglich oral einnehmen zu können – Adäquate Knochenmarksfunktion (Betrifft nur Patienten in der chronischen Phase, die in der Vergangenheit resistent gegen Imatinib waren) <ul style="list-style-type: none"> ○ Absolute Zahl neutrophiler Granulozyten > 1.000/mm³ (>1 x 10⁹/l) ○ Blutplättchen ≥ 100.000/mm³ (> 100 x 10⁹/l) – Adäquate hepatische und renale Funktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartataminotransferase (AST)/ Alaninaminotransferase (ALT) ≤ 2,5 x upper limit of normal (ULN) oder ≤ 5 x ULN (wenn der Leberbeteiligung der Leukämie zuschreibbar) ○ Gesamt Bilirubin ≤ 1,5 x ULN ○ Kreatinin ≤ 1,5 x ULN – Alter ≥ 18 Jahre – Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer, die nicht sterilisiert sind, müssen von Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit Bosutinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. – Ein normaler INR-Wert (International Normalized Ratio), falls keine OAT (orale Antikoagulans-Therapie) stattfand oder ein INR ≤ 3, falls eine OAT stattfand. <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer und <i>BCR-ABL</i>-negativer chronischer myeloischer Leukämie – Probanden mit Intoleranz gegenüber Imatinib in einer vorangegangenen Behandlung – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalationsstudie) – Patienten mit einer leptomeningealen Leukämie. Das zentrale Nervensystem darf seit mindestens zwei Monaten nicht betroffen sein. Bei Patienten, bei denen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das zentrale Nervensystem doch betroffen ist, muss eine Lumbalpunktion vor dem Studieneinschluss vorgenommen werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ausschließlich extramedulläre Erkrankung – Andauernder Bedarf für Warfarin oder ein anderes orales gerinnungshemmendes Mittel – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalationsstudie) – Teil 1: Vorbehandlung mit anderen TKI außer Imatinib – Graft-versus-Host-Reaktion (Transplantat-Wirt-Reaktion, GVHD) <ul style="list-style-type: none"> ○ Teil 1: Vorherige GVHD ○ Teil 2: GVHD innerhalb von 60 Tagen vor Studienbeginn – Andauernder Bedarf für Hydroxycarbamid oder Anagrelide – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalationsstudie) – Größere Operation innerhalb von 14 Tagen oder eine Strahlentherapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis – Andauernder medizinischer Bedarf für die Gabe eines starken CYP-3A4 – Inhibitors – gilt allerdings nur für Teil 1 der Studie (Dosis-Eskalationsstudie) – Vorgeschichte von medizinisch signifikanten oder unkontrollierten Herzerkrankungen wie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Kongestive Herzinsuffizienz ○ Unkontrollierte Angina oder Bluthochdruck innerhalb der letzten 3 Monate ○ Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate ○ Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien (wie etwa ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de pointes) ○ Diagnostiziertes oder womöglich angeborenes oder erworbenes Syndrom eines verlängerten QT-Intervalls ○ Unerklärliche Synkope ○ Vorgeschichte eines verlängerten QTc-Intervalls – Verlängertes QTc-Intervall

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(> 0,45 Sekunden) <ul style="list-style-type: none"> – Gleichzeitige Verwendung eines Medikaments zur Verlängerung des QT-Intervalls – Unbehandelte Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie wegen eines möglichen Effekts auf das QT-Intervall – Klinisch signifikante Magen-Darm-Erkrankungen (wie etwa Malassimilation, Kurzdarmsyndrom, Blutungen oder Grad > 1 Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, das mehr als 2 Tage andauert, trotz adäquater medizinischer Therapie) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn – Schwangere oder stillende Frauen – Schwerwiegende aktive Infektion oder eine medizinisch signifikante psychische Erkrankung – HIV-Seropositivität, akute oder chronische Hepatitis B oder C (positive Antigene), Zirrhose, oder ein anderer klinisch signifikanter Laborbefund, der es, nach Meinung des Prüfarztes, dem Probanden nicht erlaubt an der Studie teilzunehmen – Bekannte Vorgeschichte einer T315IBC-R-Abl-Mutation (Protokoll Amendment 4, 10. Juni 2006; basierend auf der fehlenden Wirksamkeit bei diesen Patienten)
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Patienten wurden in 79 Studienzentren in Afrika, Asien, der EU, Osteuropa, Nordamerika und Südamerika rekrutiert. Die 5 Länder mit den meisten Zentren waren: USA (14), Russland (6), Argentinien, Kanada und China (5)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Teil 1: Tägliche Gabe von 400, 500 und 600 mg Bosutinib Teil 2: Tägliche Gabe von 500 mg Bosutinib
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Teil 1 – Dosis-Eskalationsphase</u> <u>Primäres Ziel:</u> <ul style="list-style-type: none"> – Festlegung einer maximal tolerierbaren Dosis bei Patienten in der chronischen Phase der CML, die resistent oder refraktär gegenüber Imatinib waren – Bewertung pharmakokinetischer Parameter in dieser Population

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Ziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Erhebung der Rate des guten zytogenetischen Ansprechens bei CML-Patienten in der CP mit verschiedenen Dosierungsstärken von Bosutinib <p><u>Teil 2 – Wirksamkeitsaspekte</u></p> <p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Beurteilung des guten zytogenetischen Ansprechens bei Imatinib-resistenten CP-CML-Patienten, die außer Imatinib keine Exposition mit einer Src-Kinase, Abl-Kinase, oder Src-Abl-Kinase hatten – Untersuchung pharmakokinetischer Parameter <p><u>Sekundäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zum und Dauer des MCyR bei Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten – Zeit bis zum und Dauer des MCyR bei Imatinib-intoleranten Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten – Zeit bis zum und Dauer des kompletten hämatologischen Ansprechens bei Imatinib-resistenten und Imatinib-intoleranten Patienten – McyR-Rate bei Dasatinib-/ Nilotinib-resistenten Ph⁺ CML-Patienten in der CP mit vorherigem Imatinib-Versagen – McyR-Rate bei Dasatinib intoleranten Ph⁺ CML Patienten in der CP mit vorherigem Imatinib-Versagen – Gesamt- und progressionsfreies Überleben (Raten nach 1 Jahr bzw. 2 Jahren) – CHR-Rate bei Ph⁺ CML-Patienten in der AP/ BK und bei Ph⁺ ALL-Patienten – OHR-Rate bei Imatinib-resistenten Ph⁺ CML-Patienten in der AP/ BK – Untersuchung der Langzeitsicherheit von Bosutinib <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Molekulares Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten mit CCyR als bislang bestes Ansprechen – Zytogenetisches Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten, die als bestes Ansprechen bislang nur ein CHR hatten <p>Beurteilung Patient-Reported Outcomes</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(anhand von Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der primären oder sekundären Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>Teil 1:</u> Auswahl der Fallzahl nach klinischen Aspekten.</p> <p><u>Teil 2:</u> <u>Patienten, die resistent gegen Imatinib sind:</u> Für den Endpunkt MCyR zum Zeitpunkt 24 Wochen wurden folgende Fallzahlabeschätzungen vorgenommen: Hypothese: $H_0: p \leq 0,23$ gegen die einseitige Alternative $H_1: p > 0,23$. Der statistische Test basierte auf einem einseitigen Typ I Fehler von 0,05 und einer Power von 80% (bei $p=0,33$). Das Studienprotokoll sah ein 4-stufiges gruppensequentielles Design vor mit Interimanalysen bei 25 %, 50 % und 75 % der verfügbaren Information (information fraction). Auf der Basis kritischer Schranken für „futility“ (nicht-bindend) und Signifikanz nach Pocock bzw. O’Brien-Fleming wurde eine notwendige Fallzahl von 167 auswertbaren Patienten (Imatinib-resistent) errechnet. Für das sekundäre Studienziel (MCyR in der Imatinib-intoleranten Kohorte) basierten die Überlegungen zur Festlegung der Stichprobengröße auf einem 2 Stufen-Plan nach Simon (optimal design). Die zugrundeliegende Hypothese bzgl. des MCyR zum Zeitpunkt 24 Wochen $H_0: p \leq 0,56$ und $H_1: p > 0,73$ wurde für $\alpha = 0,05$ und $\beta = 0,2$ führte zu einer Stichprobengröße von maximal 55 Patienten mit 16 Patienten in der ersten Stufe.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Für Teil 2 (Wirksamkeitsaspekte) sah das Studienprotokoll ein 4-stufiges gruppensequentielles Design vor mit Interimanalysen bei 25 %, 50 % und 75 % der verfügbaren Information (information fraction)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Es handelt sich um eine einarmige Studie.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Nein b) Nein c) Nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Es werden für alle Endpunkte deskriptive Statistiken erstellt. Für metrische Zielgrößen wird die Anzahl Beobachtungen, Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range angegeben. Für binäre Zielgrößen werden Häufigkeiten und Prozentangaben dargestellt. Time-to-Event-Endpunkte wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet.</p> <p>Für Endpunkte, die inferenzstatistisch ausgewertet wurden, werden zweiseitige 95 %-Konfidenzintervalle angegeben.</p> <p>Verwendete Statistik-Programme: SAS, Version 9.1 (oder folgende) WinNonlin/ PKS EAST, Version 5 (zur Bestimmung der Grenze der Zwischenanalysen)</p> <p>Auswertungspopulationen: Die primäre Analyse des primären Endpunktes, sowie die Analysen zentraler sekundärer Wirksamkeits-Endpunkte erfolgten auf der Basis der Evaluable-Population. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt und das hämatologische Gesamtansprechen zu Woche 48 wurden zudem auf der Basis der All-Treated- und Per-Protocol-Populationen analysiert.</p> <p>All-Treated-Population:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Diese Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben.</p> <p>Evaluable-Population: Diese Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben und die darüber hinaus eine valide Krankheitsbewertung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung haben.</p> <p>Per-Protocol-Population Diese Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben und die darüber hinaus eine valide Krankheitsbewertung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sowie zu mindestens einem weiteren Zeitpunkt haben und keine größeren Protokollverletzungen begangen haben.</p> <p>Fehlende Daten: Generell wurde keine Imputation (wie etwa LOCF) verwendet. Fehlten jedoch Daten bei FACT-Leu, so wurden die Subskalenpunkte anteilmäßig bestimmt. Dies geschieht mittels der Formel: Anteilmäßige Subskalenpunkte = [Summe der Punkte] x [Anzahl der Patienten im Subskala] / [Anzahl der ansprechenden Patienten]</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es waren keine Subgruppenanalysen präspezifiziert. Als sinnvoll werden laut Studienprotokoll Subgruppen nach Geschlecht, Alter, Rasse und Mutationsstatus zu Baseline genannt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Untersuchung des ersten Patienten: 18. Januar 2006 Primary Completion Date: 28. März 2011 Studienende: 6. August 2015
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010</p> <p><i>ABL/</i> Abl: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>ALL</i>: Akute lymphatische Leukämie; <i>ALT</i>: Alaninaminotransferase; <i>AP</i>: Akzelerierte Phase; <i>AST</i>: Aspartataminotransferase; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; <i>BK</i>: Blastenkrise; <i>CCyR</i>: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); <i>CHR</i>: Komplettes Hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); <i>CML</i>: Chronische myeloische Leukämie; <i>CONSORT</i>: Consolidated Standards of Reporting Trials; <i>CP</i>: Chronische Phase; <i>CYP</i>: Cytochrom P450; <i>ECOG</i>: Eastern Cooperative Oncology Group; <i>FACT-Leu</i>: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; <i>GVHD</i>: Transplantat-Wirt-Reaktion (Graft versus Host Disease); <i>HIV</i>: Humanes Immundefizienz-Virus; <i>INR</i>: International Normalized Ratio; <i>LOCF</i>: Last Observation Carried Forward; <i>MCyR</i>: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); <i>OAT</i>: Orale Antikoagulans-Therapie; <i>OHR</i>: Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response); <i>OS</i>: Gesamtüberleben (Overall Survival); <i>PCR</i>: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); <i>PFS</i>: Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival); <i>Ph⁺</i>: Philadelphia-Chromosom-positiv; <i>QT/ QTc</i>: QT-Intervall/ Korrigiertes QT-Intervall; <i>Src</i>: Sarkom (Sarcoma); <i>TKI</i>: Tyrosinkinaseinhibitor; <i>ULN</i>: Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)</p>		

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

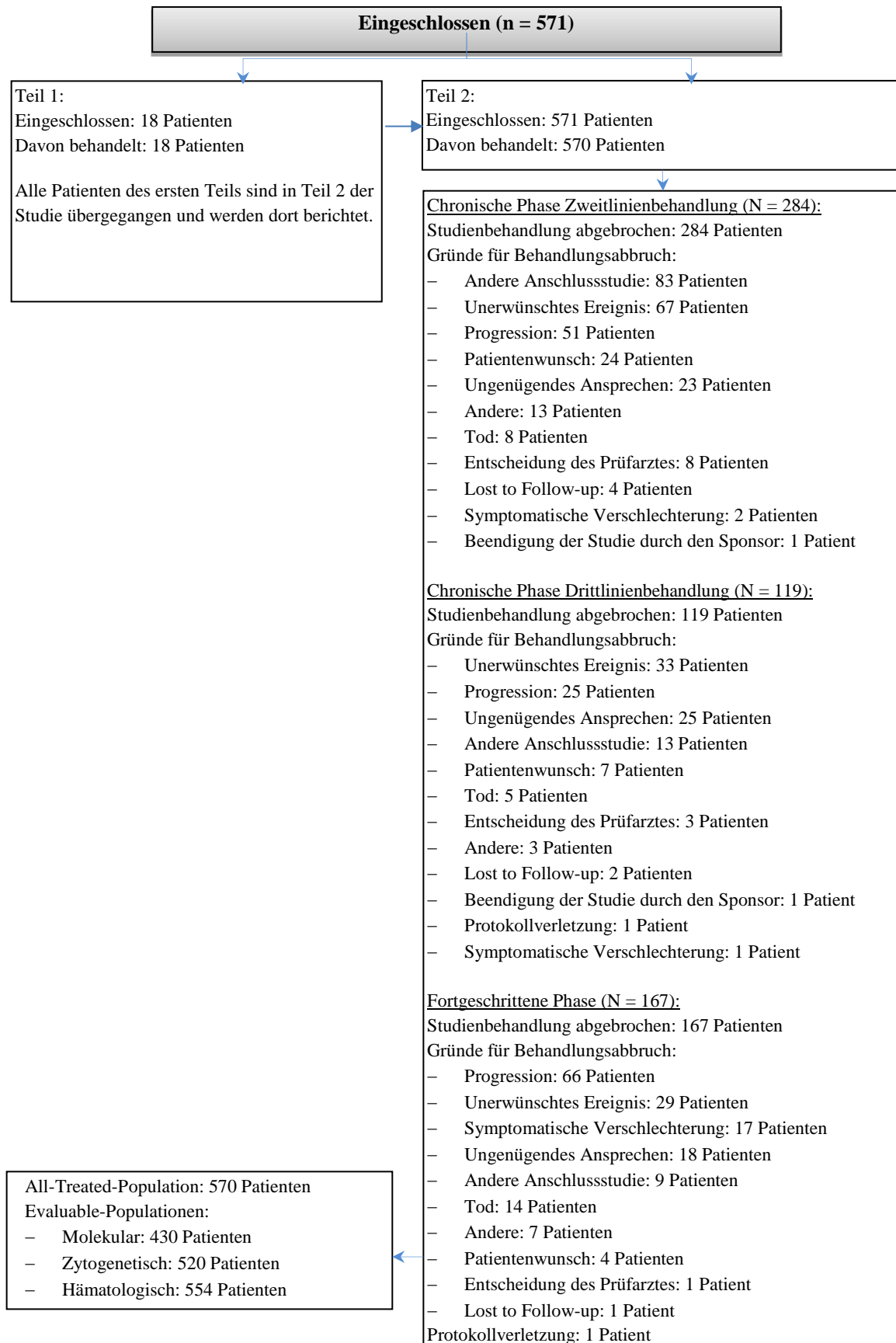


Abbildung 32: Flow-Chart der Studie 3160A4-200

Tabelle 4-72: Kohorten der Studie 3160A4-200 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kohorte	Patienten	Therapielinie – Bezeichnung
	Primäre Kohorte		
CP-CML Zweitlinientherapie	Kohorte 1	Patienten mit Imatinib-resistenter/ refraktärer CML in der CP, die mit keinem TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib	CP-CML Zweitlinientherapie – IM-resistent
	Explorative Kohorten		
	Kohorte 2	Patienten in der CP der CML, die mit keinem anderen TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib und eine Imatinib-Intoleranz aufwiesen	CP-CML Zweitlinientherapie – IM-intolerant
CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie	Kohorte 3	Patienten in der CP der CML mit Imatinib-Resistenz/ -Intoleranz und anschließender Dasatinib-Resistenz	CP-CML Drittlinientherapie – IM + D-resistent
	Kohorte 4	Patienten mit Imatinib-Resistenz/ -Intoleranz und anschließender Dasatinib-Intoleranz	CP-CML Drittlinientherapie – IM + D-intolerant
	Kohorte 5	Patienten mit Imatinib-Resistenz/ -Intoleranz und anschließender Nilotinib-Resistenz	CP-CML Drittlinie – IM + N-resistent
	Kohorte 6	Patienten mit Imatinib-Resistenz/ -Intoleranz und anschließender Dasatinib- und Nilotinib-Resistenz/ -Intoleranz (Viertlinie) oder mit Imatinib-Resistenz/ -Intoleranz und anschließender Nilotinib-Intoleranz (Drittlinie)	CP-CML Dritt-/ Viertlinientherapie – IM + (NI + D) oder – IM + NI-intolerant – (IM + NI und/ oder D)
Fortgeschrittene Phasen der CML (und ALL)	Kohorte 7	Patienten mit fortgeschrittener Leukämie (AP-CML, BK-CML, Ph ⁺ ALL) mit Imatinib-Resistenz/ -Intoleranz	– AP-CML nur IM – BK-CML nur IM – Ph ⁺ ALL nur IM
	Kohorte 8	Patienten mit fortgeschrittener Leukämie (AP-CML, BK-CML, Ph ⁺ ALL) mit Resistenz/ Intoleranz gegenüber Imatinib, Dasatinib, und/ oder Nilotinib	– AP-CML ≥ 2 TKI – BK-CML ≥ 2 TKI – Ph ⁺ ALL ≥ 2 TKI
ALL: Akute lymphatische Leukämie; AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; D: Dasatinib; IM: Imatinib; NI: Nilotinib; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv			

Tabelle 4-73 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 3160A4-2203

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronisch-myeloischer Leukämie evaluiert werden, die in der Vergangenheit Resistenzen bzw. Intoleranzen gegen Imatinib aufwiesen.</p> <p><u>Teil 1 – Dosis-Eskalationsphase</u> Bestätigung der Sicherheit einer täglichen Dosis von 600 mg Bosutinib oder Festlegung einer maximal tolerierbaren Dosis bei Patienten in der chronischen Phase der CML, die resistent oder refraktär gegenüber Imatinib waren</p> <p><u>Teil 2 – Wirksamkeitsaspekte</u> Mit dieser Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) chronisch-myeloischer Leukämie evaluiert werden, die in der Vergangenheit Resistenzen bzw. Intoleranzen gegen Imatinib aufwiesen (siehe unten). Es wurden keine statistischen Hypothesen formuliert. Es handelt sich um eine einarmige Studie.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Es handelt sich um eine einarmige Studie, die Behandlung erfolgte unverblindet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll Amendment 5: Patienten mit ALL werden ausgeschlossen, Anpassung der geplanten Fallzahl, Verlängerung der erwarteten Studiendauer</p> <p>Protokoll Amendment 6: Betrachteter Zeitraum für Wirksamkeits-Endpunkte startet mit Studieneinschluss anstatt mit erster Dosis der Studienmedikation</p> <p>Protokoll Amendment 8: Ergänzung einer explorativen Kohorte</p> <p>SAP Amendment 2: Für die Analyse der Dauer des Ansprechens wurde zusätzlich zu Verlust des Ansprechens auch Progression oder Tod als Ereignis gewertet.</p> <p>SAP Amendment 6: Ergänzung einer informellen Interimanalyse</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Schriftliche Patienteneinwilligung – Patienten, die an einer Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph⁺) myeloischen Leukämie (CML) in chronischer Phase (Teil 1)/ in jeglicher Phase (Teil 2) erkrankt sind. Die Ph⁺ CML-Diagnose sollte auf der Basis einer zytogenetischen Analyse oder einer PCR gestellt worden sein. – Resistenz gegenüber der Therapie mit der vorgesehenen Dosis Imatinib oder Intoleranz gegenüber der Imatinib-Therapie unabhängig von der Imatinib-Dosis (bei adäquater Dauer der Imatinib Therapie) – Keine vorherige Exposition zu Src-, Abl-, oder Src/Abl-Kinase-Inhibitoren außer in der explorativen Kohorte, hier ist Intoleranz gegenüber der Therapie mit Dasatinib oder Nilotinib, jeweils mit adäquater Therapiedauer, zulässig. – ECOG Performance Status von 0 oder 1 bei Patienten in der CP bzw. bei fortgeschrittener Erkrankung 0/ 1/ 2 – Keine antiproliferative oder antileukämische Therapie innerhalb der letzten 7 Tage vor der Behandlung mit Bosutinib – keine vorhandene Toxizität (Grad ≥ 2) nach erfolgter Krebstherapie (Genesung auf Grad 0 oder 1 bzw. zum Ausgangswert; mit Ausnahme von Alopezie und Thrombozytopenie) – Mindestens 3 Monate Abstand zu einer erfolgten Stammzelltransplantation – Fähigkeit Tabletten oder Kapseln täglich oral einnehmen zu können – absolute Zahl neutrophiler Granulozyten $>1000/\mu\text{l}$ ($> 1 \times 10^9/\text{l}$) – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalationsstudie) – Adäquate hepatische und renale Funktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> ○ Aspartataminotransferase (AST)/ Alaninaminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ upper limit of normal (ULN) oder $\leq 5 \times$ ULN (wenn der Leberbeteiligung der Leukämie zuschreibbar)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamt Bilirubin $\leq 2 \times$ ULN ○ Kreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN – Ein normaler INR-Wert (International Normalized Ratio), falls keine OAT (orale Antikoagulans-Therapie) stattfand oder ein INR ≤ 3, falls eine OAT stattfand – Alter ≥ 20 Jahre < 75 Jahre, im ersten Teil der Studie, sowie ≥ 20 Jahre im zweiten Teil. – Gebärfähige Frauen und zeugungsfähige Männer, die nicht sterilisiert sind, müssen von Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit Bosutinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Patienten mit Philadelphia-Chromosom-negativer und <i>BCR-ABL</i>-negativer chronischer myeloischer Leukämie – Patienten mit einer leptomeningealen Leukämie. Das zentrale Nervensystem darf seit mindestens 2 Monaten nicht betroffen sein. Bei Patienten, bei denen das zentrale Nervensystem doch betroffen ist, muss eine Lumbalpunktion vor der Studieneinschluss vorgenommen werden – Ausschließlich extramedulläre Erkrankung – Andauernder Bedarf für Warfarin oder einen anderes orales gerinnungshemmendes Mittel – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalationsstudie) – Andauernder Bedarf für Hydroxyharnstoff – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalationsstudie) – Graft-versus-Host-Reaktion (Transplantat-Wirt-Reaktion, GVHD) <ul style="list-style-type: none"> ○ Teil 1: Vorherige GVHD ○ Teil 2: GVHD innerhalb von 60 Tagen – Größere Operation innerhalb von 14 Tagen oder eine Strahlentherapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis – Andauernder medizinischer Bedarf für die Gabe eines starken CYP-3A4 –

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inhibitors – gilt allerdings nur für Teil 1 der Studie (Dosis-Eskalationsstudie)</p> <ul style="list-style-type: none"> – Vorgeschichte von medizinisch signifikanten oder unkontrollierten Herzerkrankungen wie: <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien (wie etwa ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de pointes) ○ Unkontrollierte Angina oder Bluthochdruck innerhalb der letzten 3 Monate ○ Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate ○ Diagnostizierter oder womöglich angeborenes oder erworbenes Syndrom eines verlängerten QT-Intervalls ○ Unerklärliche Synkope ○ Kongestive Herzerkrankung ○ Vorgeschichte eines verlängerten QTc-Intervalls – Verlängertes QTc-Intervall (> 0,45 Sekunden) – Gleichzeitige Verwendung eines Medikaments zur Verlängerung des QT-Intervalls – Unbehandelte Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie wegen eines möglichen Effekts auf das QT-Intervall – Klinisch signifikante Magen-Darm-Erkrankungen (wie etwa Malassimilation, Kurzdarmsyndrom, Blutungen oder Grad > 1 Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, das mehr als 2 Tage andauert, trotz adäquater medizinischer Therapie) innerhalb der letzten 14 Tage vor Studienbeginn – Schwangere oder stillende Frauen – Schwerwiegende aktive Infektion oder eine medizinisch signifikante psychische Erkrankung – HIV-Seropositivität, akute oder chronische Hepatitis B oder C (positive Antigene), Zirrhose, oder ein anderer klinisch signifikanter Laborbefund, der es, nach Meinung des Prüfarztes, dem Probanden nicht erlaubt an der Studie teilzunehmen
4b	Studienorganisation und Ort der	Die Patienten wurden in 26 Studienzentren in

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	Japan rekrutiert.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Teil 1: Tägliche Gabe von 400, 500 und 600mg Bosutinib Teil 2: Tägliche Gabe von 500mg Bosutinib mit der Möglichkeit bei mangelnder Wirksamkeit auf 600mg zu erhöhen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Teil 1 – Dosis-Eskalationsphase</u></p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Festlegung einer maximal tolerierbaren Dosis bei Patienten in der chronischen Phase der CML, die resistent oder refraktär gegenüber Imatinib waren – Bewertung pharmakokinetischer Parameter in dieser Population <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erhebung der Rate des guten zytogenetischen Ansprechens bei CML-Patienten in der CP mit verschiedenen Dosierungsstärken von Bosutinib <p><u>Teil 2 – Wirksamkeitsaspekte</u></p> <p><u>Primäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Beurteilung des guten zytogenetischen Ansprechens bei CP-CML-Patienten <p><u>Sekundäres Ziel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Zeit bis zum und Dauer des MCyR bei Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren – Zeit bis zum und Dauer des kompletten hämatologischen Ansprechens bei Imatinib-resistenten/ refraktären und Imatinib-intoleranten Patienten – MCyR Rate bei Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren sowie darauf folgend resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren – Zeit bis zum und Dauer des MCyR bei Ph⁺ CML-Patienten in der CP, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren sowie darauf folgend resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren – Gesamt- und progressionsfreies

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Überleben (Raten nach 1 Jahr bzw. 2 Jahren)</p> <ul style="list-style-type: none"> – CHR-Rate bei Ph⁺ CML-Patienten in der AP/ BK, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren – OHR-Rate bei Ph⁺ CML-Patienten in der AP/ BK, die resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Imatinib waren sowie darauf folgend resistent/ refraktär oder intolerant gegenüber Dasatinib oder Nilotinib waren – Untersuchung der Langzeitsicherheit von Bosutinib – Untersuchung von PK-Parametern <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Molekulares Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten mit CCyR als bislang bestes Ansprechen – Zytogenetisches Ansprechen bei Ph⁺ CML-Patienten, die als bestes Ansprechen bislang nur ein CHR hatten
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Änderung der primären oder sekundären Zielkriterien.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Auswahl der Fallzahl nach klinischen Aspekten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es gab lediglich eine informelle Zwischenanalyse.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die	a) Nein b) Nein c) Nein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Zielgrößen beurteilen, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Für kategoriale Endpunkte werden Responderaten sowie zugehörige 95 %-Konfidenzintervalle berechnet. Für Ereigniszeiten wird die Anzahl Ereignisse sowie Kaplan-Meier-Schätzer für die Quartile der Ereigniszeiten mit zugehörigen Konfidenzintervallen angegeben sowie Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Für unerwünschte Ereignisse werden Häufigkeitstabellen erstellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Keine
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Erste Untersuchung des ersten Patienten: 3. Dezember 2007 Primary Completion Date: 5. März 2013 Studienende: 5. März 2013
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p><i>ABL</i>/ Abl: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>ALL</i>: Akute lymphatische Leukämie; <i>ALT</i>: Alaninaminotransferase; <i>AP</i>: Akzelerierte Phase; <i>AST</i>: Aspartataminotransferase; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; <i>BK</i>: Blastenkrise; <i>CCyR</i>: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); <i>CHR</i>: Komplettes Hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); <i>CML</i>: Chronische myeloische Leukämie; <i>CONSORT</i>: Consolidated Standards of Reporting Trials; <i>CP</i>: Chronische Phase; <i>CYP</i>: Cytochrom P450; <i>ECOG</i>: Eastern Cooperative Oncology Group; <i>GVHD</i>: Transplantat-Wirt-Reaktion (Graft versus Host Disease); <i>HIV</i>: Humanes Immundefizienz-Virus; <i>INR</i>: International Normalized Ratio; <i>MCyR</i>: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); <i>OAT</i>: Orale Antikoagulans-Therapie; <i>OHR</i>: Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response); <i>PCR</i>: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); <i>Ph⁺</i>: Philadelphia-Chromosom-positiv; <i>PK</i>: Pharmakokinetik; <i>QT/ QTc</i>: QT-Intervall/ Korrigiertes QT-Intervall; <i>SAP</i>: Statistischer Analyseplan; <i>Src</i>: Sarkom (Sarcoma); <i>ULN</i>: Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)</p>		

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

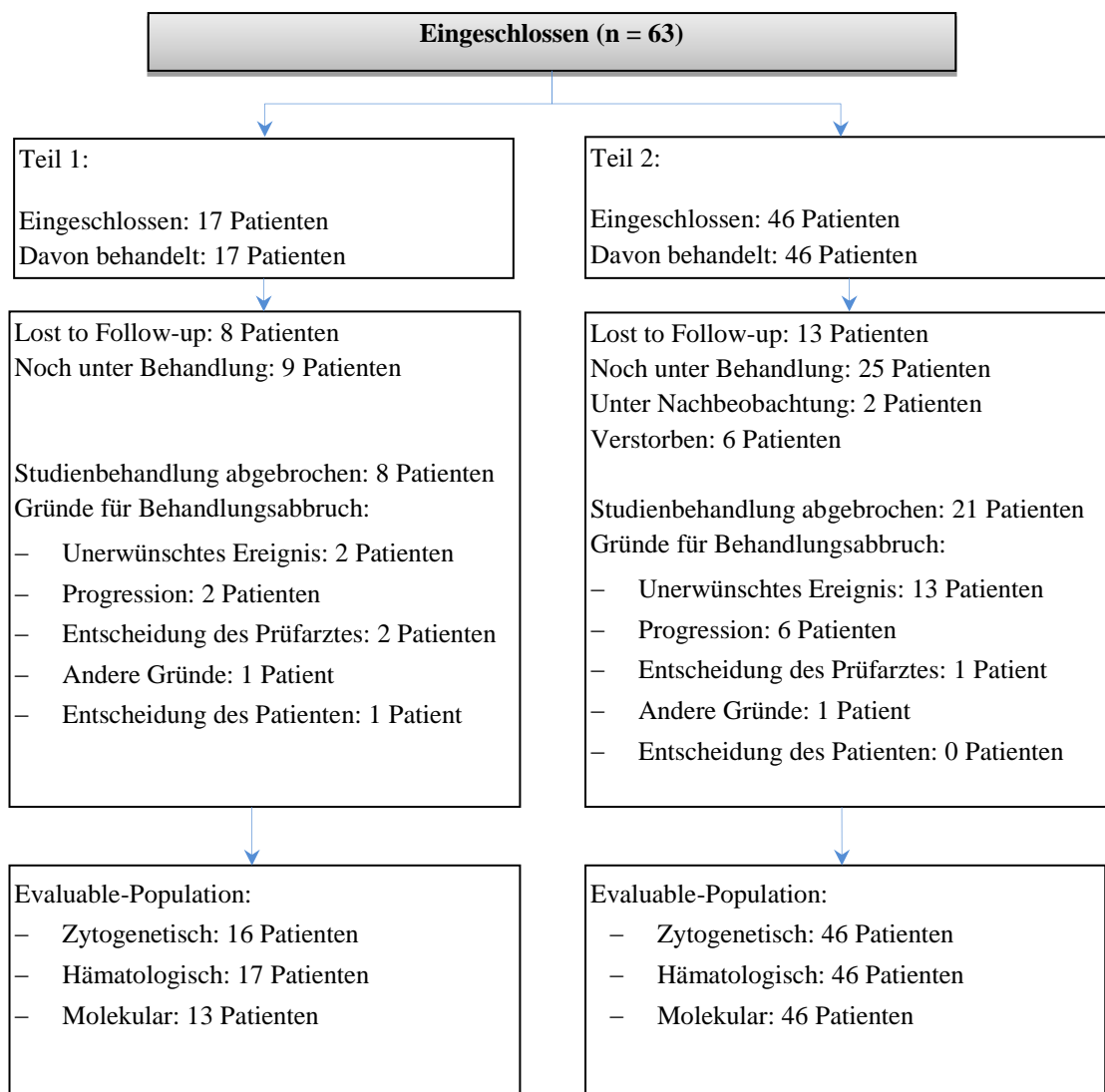


Abbildung 33: Flow-Chart der Studie 3160A4-2203

Tabelle 4-74: Kohorten der Studie 3160A4-2203 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kohorte	Patienten	Therapielinie – Bezeichnung
Zweitlinientherapie	Primäre Kohorte	Patienten mit Imatinib-resistenter/ -refraktärer CML in der CP, die mit keinem TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib	CP-CML Zweitlinientherapie • IM-resistent oder -intolerant
	Fortgeschrittene Kohorte	Patienten mit Imatinib-resistenter/ -refraktärer CML in der AP oder BK, die mit keinem TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib	AP/ BK-CML Zweitlinientherapie • IM-resistent oder -intolerant
Dritt- bzw. Viertlinientherapie	Explorative Kohorte	Patienten mit Imatinib-Resistenz/ -Intoleranz und anschließender Dasatinib- oder Nilotinib-Resistenz/ -Intoleranz in der CP, AP oder BK	CP/ AP/ BK-CML Zweitlinientherapie • IM + (NI/D)-resistent oder -intolerant
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: Chronische myeloische Leukämie; CP: Chronische Phase; D: Dasatinib; IM: Imatinib; NI: Nilotinib; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-75 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 3160A4-200

Studie: _____ 3160A4-200 _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Phase 1/2 Study of Bosutinib (SKI-606) in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
 nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige Studie.

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

- ja** **unklar** **nein**

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

 Nicht zutreffend.

2.

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

- ja** **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

Nicht zutreffend.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:Endpunkt: OS**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

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

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Ansprechen___

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase___

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurde die Safety-Population zugrunde gelegt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ___Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu)_____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

Es wurde die Safety-Population zugrunde gelegt.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: UE **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie 3160A4-200 ist eine einarmige, offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

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

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Anhang 4-G1: Charakterisierung der Zulassungspopulation der Studie 3160A4-200 getrennt nach Erkrankungsphase/ Therapielinie.....	283
Anhang 4-G2: FACT-Leu Subskalen	286

**Anhang 4-G1: Charakterisierung der Zulassungspopulation der Studie 3160A4-200
getrennt nach Erkrankungsphase/ Therapielinie**

Table 1006.1001.1.1
Bosutinib B1871006
Summary of Baseline Demographics by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

	Bosutinib				Total (N=73)
	CP2L (N=15)	CP3L+CP4L (N=26)	AP (N=15)	BP (N=17)	
Number of patients	15 (20.5%)	26 (35.6%)	15 (20.5%)	17 (23.3%)	73 (100.0%)
Race					
Asian	0	2 (7.7%)	0	2 (11.8%)	4 (5.5%)
Black	1 (6.7%)	3 (11.5%)	1 (6.7%)	5 (29.4%)	10 (13.7%)
Other	2 (13.3%)	3 (11.5%)	0	0	5 (6.8%)
White	12 (80.0%)	18 (69.2%)	14 (93.3%)	10 (58.8%)	54 (74.0%)
Weight (kg)					
n	15	26	15	17	73
Mean	87.38	77.23	78.23	76.96	79.46
Standard deviation	22.87	15.23	16.89	22.07	19.04
Minimum	58.00	50.00	52.50	54.50	50.00
Maximum	141.90	117.40	111.00	144.20	144.20
Median	88.60	77.50	78.50	74.60	77.40
Missing	0	0	0	0	0
Height (cm)					
n	15	25	13	14	67
Mean	170.98	168.86	168.62	172.54	170.06
Standard deviation	10.36	9.83	10.74	5.76	9.37
Minimum	156.00	149.50	152.00	162.00	149.50
Maximum	194.00	191.00	191.00	182.00	194.00
Median	170.00	167.00	167.00	171.85	170.00
Missing	0	1	2	3	6
Age (years)					
n	15	26	15	17	73
Mean	60.53	59.50	58.93	45.65	56.37
Standard deviation	14.86	10.77	12.65	19.02	15.18
Minimum	24.00	30.00	32.00	19.00	19.00
Maximum	81.00	79.00	83.00	80.00	83.00
Median	65.00	58.00	58.00	45.00	57.00
Missing	0	0	0	0	0
Age category					
<65 years	7 (46.7%)	17 (65.4%)	11 (73.3%)	14 (82.4%)	49 (67.1%)
>=65 years	8 (53.3%)	9 (34.6%)	4 (26.7%)	3 (17.6%)	24 (32.9%)
ECOG performance status					
0	6 (40.0%)	14 (53.8%)	5 (33.3%)	3 (17.6%)	28 (38.4%)
1	9 (60.0%)	12 (46.2%)	9 (60.0%)	9 (52.9%)	39 (53.4%)
2	0	0	1 (6.7%)	5 (29.4%)	6 (8.2%)
Number of prior TKI therapies [a]					
1	15 (100.0%)	0	2 (13.3%)	6 (35.3%)	23 (31.5%)
2	0	22 (84.6%)	3 (20.0%)	6 (35.3%)	31 (42.5%)
3	0	4 (15.4%)	10 (66.7%)	5 (29.4%)	19 (26.0%)

Abbreviations: AP=accelerated phase; BP=blast phase; cm=centimeter; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L=chronic phase second line; CP3L=chronic phase third line; CP4L=chronic phase fourth line; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Kg=kilogram; N=number of patients; TKI=tyrosine kinase inhibitor.
 Note: Race Other: Hispanic-2, Mestizo-1, Mixed Race-1, Mulatto-1.
 [a] If a subject received >1 treatment regimen with imatinib, dasatinib or nilotinib the subject is only counted once for the respective treatment.
 [b] If a subject received >1 treatment regimen with imatinib, dasatinib, nilotinib, or interferon the subject is only counted once for the respective treatment.
 Cutoff Date: 02Oct2015

Table 1006.1001.1.1
Bosutinib B1871006
Summary of Baseline Demographics by CMJ-Phase - Unmet Medical Need Population

	Bosutinib					Total (N=73)
	CF2L (N=15)	CF3L+CF4L (N=26)	AP (N=15)	BP (N=17)		
Number of prior therapies [b]						
1	11 (73.3%)	0	0	6 (35.3%)	17 (23.3%)	
2	4 (26.7%)	8 (30.8%)	3 (20.0%)	2 (11.8%)	17 (23.3%)	
3	0	16 (61.5%)	6 (40.0%)	7 (41.2%)	29 (39.7%)	
4	0	2 (7.7%)	6 (40.0%)	2 (11.8%)	10 (13.7%)	
Prior interferon therapy						
No	11 (73.3%)	10 (38.5%)	5 (33.3%)	11 (64.7%)	37 (50.7%)	
Yes	4 (26.7%)	16 (61.5%)	10 (66.7%)	6 (35.3%)	36 (49.3%)	
Prior imatinib/Gleevec therapy						
Intolerant	3 (20.0%)	7 (26.9%)	3 (20.0%)	2 (11.8%)	15 (20.5%)	
Resistant	12 (80.0%)	19 (73.1%)	12 (80.0%)	15 (88.2%)	58 (79.5%)	
Prior dasatinib/Sprycel therapy						
No	15 (100.0%)	5 (19.2%)	2 (13.3%)	9 (52.9%)	31 (42.5%)	
Yes	0	21 (80.8%)	13 (86.7%)	8 (47.1%)	42 (57.5%)	
Prior nilotinib therapy						
No	15 (100.0%)	17 (65.4%)	5 (33.3%)	9 (52.9%)	46 (63.0%)	
Yes	0	9 (34.6%)	10 (66.7%)	8 (47.1%)	27 (37.0%)	
Prior stem cell transplant						
No	14 (93.3%)	23 (88.5%)	12 (80.0%)	15 (88.2%)	64 (87.7%)	
Yes	1 (6.7%)	3 (11.5%)	3 (20.0%)	2 (11.8%)	9 (12.3%)	
Reasons for end of treatment						
Adverse Event	4 (26.7%)	8 (30.8%)	6 (40.0%)	3 (17.6%)	21 (28.8%)	
Death	2 (13.3%)	2 (7.7%)	1 (6.7%)	1 (5.9%)	6 (8.2%)	
Disease Progression	3 (20.0%)	6 (23.1%)	0	8 (47.1%)	17 (23.3%)	
Lost to Follow-up	1 (6.7%)	1 (3.8%)	0	1 (5.9%)	3 (4.1%)	
Other	1 (6.7%)	0	3 (20.0%)	1 (5.9%)	5 (6.8%)	
Other-extension study	2 (13.3%)	2 (7.7%)	0	1 (5.9%)	5 (6.8%)	
Subject Request	1 (6.7%)	1 (3.8%)	1 (6.7%)	0	3 (4.1%)	
Symptomatic Deterioration	0	1 (3.8%)	2 (13.3%)	1 (5.9%)	4 (5.5%)	
Unsatisfactory Response - Efficacy	1 (6.7%)	5 (19.2%)	2 (13.3%)	1 (5.9%)	9 (12.3%)	

Abbreviations: AP=accelerated phase; BP=blast phase; cm=centimeter; CMJ=chronic myelogenous leukemia; CF2L=chronic phase second line; CF3L=chronic phase third line; CF4L=chronic phase fourth line; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; Kg=kilogram; N=number of patients; TKI=tyrosine kinase inhibitor.

Note: Race Other: Hispanic-2, Mestizo-1, Mixed Race-1, Mulatto-1.

[a] If a subject received >1 treatment regimen with imatinib, dasatinib or nilotinib the subject is only counted once for the respective treatment.

[b] If a subject received >1 treatment regimen with imatinib, dasatinib, nilotinib, or interferon the subject is only counted once for the respective treatment.

Cutoff Date: 02Oct2015

Anhang 4-G2: FACT-Leu Subskalen

Table 1006.3002.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being – Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=73)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	61	20.27	5.66	22.00	(4.0, 28.0)	(18.82, 21.72)
WEEK 4	50	21.05	5.42	21.50	(3.0, 28.0)	(19.51, 22.59)
WEEK 8	43	21.91	5.20	24.00	(6.0, 28.0)	(20.31, 23.51)
WEEK 12	41	21.50	4.82	22.00	(5.0, 28.0)	(19.96, 23.05)
WEEK 24	34	22.26	5.08	24.00	(8.2, 28.0)	(20.49, 24.03)
WEEK 36	28	23.20	4.02	24.00	(15.0, 28.0)	(21.64, 24.75)
WEEK 48	26	23.02	4.23	24.50	(13.0, 28.0)	(21.31, 24.73)
WEEK 60	23	23.48	4.41	25.00	(14.0, 28.0)	(21.58, 25.39)
WEEK 72	22	22.97	4.54	24.00	(11.7, 28.0)	(20.96, 24.98)
WEEK 84	22	22.46	4.99	23.50	(9.0, 28.0)	(20.25, 24.68)
WEEK 96	18	22.21	5.09	23.00	(9.0, 28.0)	(19.68, 24.74)
WEEK 108	2	26.21	0.71	26.50	(26.0, 27.0)	(26.15, 32.85)
WEEK 120	14	22.24	5.02	24.75	(10.5, 28.0)	(19.34, 25.14)
WEEK 132	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)	(- , -)
WEEK 144	14	22.71	6.03	25.33	(6.0, 28.0)	(19.23, 26.20)
WEEK 168	13	23.91	3.60	24.00	(16.0, 28.0)	(21.73, 26.09)
WEEK 192	9	24.37	3.59	25.00	(17.0, 28.0)	(21.61, 27.13)
WEEK 216	8	22.94	5.68	25.25	(13.0, 28.0)	(18.18, 27.69)
WEEK 240	7	22.64	6.10	25.00	(12.0, 27.0)	(17.00, 28.29)
WEEK 264	5	22.20	5.31	26.00	(15.0, 26.0)	(15.61, 28.79)
WEEK 288	5	21.10	4.53	21.00	(16.0, 27.0)	(15.47, 26.73)
WEEK 312	2	26.80	0.28	26.80	(26.6, 27.0)	(24.26, 29.34)
WEEK 336	2	24.50	4.95	24.50	(21.0, 28.0)	(-19.97, 68.97)
WEEK 360	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	37	20.58	5.57	23.00	(9.0, 28.0)	(18.72, 22.43)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being – Unmet Medical Need Population

Change from Baseline	Bosutinib (N=73)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	42	0.41	5.17	0.00	(-13.0, 13.0)	(-1.20, 2.02)
WEEK 8	37	1.11	3.96	0.70	(-8.0, 11.0)	(-0.21, 2.43)
WEEK 12	35	0.62	5.25	0.33	(-10.2, 12.0)	(-1.15, 2.42)
WEEK 24	31	1.14	5.76	1.00	(-9.0, 13.0)	(-0.97, 3.25)
WEEK 36	24	1.56	4.75	2.00	(-7.0, 13.0)	(-0.45, 3.56)
WEEK 48	23	1.49	4.96	0.17	(-6.0, 12.0)	(-0.66, 3.63)
WEEK 60	20	1.49	5.52	0.00	(-8.0, 14.0)	(-1.10, 4.07)
WEEK 72	20	0.87	5.18	0.50	(-8.0, 13.0)	(-1.56, 3.29)
WEEK 84	19	0.21	4.81	0.00	(-8.0, 13.0)	(-2.11, 3.01)
WEEK 96	16	0.20	5.29	0.50	(-8.0, 9.0)	(-2.62, 3.01)
WEEK 108	2	0.00	1.41	0.00	(-1.0, 1.0)	(-12.71, 12.71)
WEEK 120	13	1.23	4.91	1.00	(-6.0, 11.0)	(-1.74, 4.20)
WEEK 132	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(- , -)
WEEK 144	13	1.54	5.93	0.00	(-10.0, 13.0)	(-2.04, 5.12)
WEEK 168	12	1.74	3.84	1.50	(-4.0, 7.0)	(-0.70, 4.17)
WEEK 192	9	1.93	4.84	2.00	(-5.0, 9.3)	(-1.80, 5.65)
WEEK 216	8	-0.06	5.93	1.25	(-12.0, 9.0)	(-5.02, 4.90)
WEEK 240	6	0.67	7.42	0.50	(-10.0, 13.0)	(-7.12, 8.45)
WEEK 264	5	-1.00	2.74	-1.00	(-4.0, 3.0)	(-4.40, 2.40)
WEEK 288	4	-0.25	1.50	0.00	(-2.0, 1.0)	(-2.64, 2.14)
WEEK 312	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 336	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 360	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	32	-0.54	4.99	-0.67	(-10.0, 14.0)	(-2.34, 1.26)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Gender – Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

Observed Value	Bosutinib (N=41)				
	n	Mean	Std Dev	Median	95% CI
SCREENING	33	20.19	5.47	20.00	(18.25, 22.12)
WEEK 4	31	21.35	5.07	22.40	(19.49, 23.21)
WEEK 8	28	21.72	5.14	23.00	(19.73, 23.71)
WEEK 12	21	22.00	3.57	22.00	(20.38, 23.62)
WEEK 24	18	23.51	3.14	24.00	(21.95, 25.08)
WEEK 36	15	22.53	4.45	23.00	(20.07, 25.00)
WEEK 48	12	23.83	3.30	25.50	(21.74, 25.93)
WEEK 60	12	24.28	3.97	25.50	(21.76, 26.80)
WEEK 72	10	24.20	3.97	25.50	(21.36, 27.04)
WEEK 84	11	22.65	4.61	23.00	(19.56, 25.75)
WEEK 96	9	22.86	4.75	23.00	(19.21, 26.52)
WEEK 108	1	26.00	-	26.00	(- , -)
WEEK 120	8	22.42	4.00	24.00	(19.08, 25.76)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 144	8	24.42	3.36	25.50	(21.61, 27.23)
WEEK 168	8	24.13	3.27	24.50	(21.39, 26.86)
WEEK 192	6	23.89	3.75	24.50	(19.95, 27.83)
WEEK 216	5	23.10	5.86	24.50	(15.83, 30.37)
WEEK 240	5	23.10	6.31	25.00	(15.27, 30.93)
WEEK 264	3	23.33	4.62	26.00	(11.86, 34.81)
WEEK 288	3	20.83	3.25	21.00	(12.75, 28.91)
WEEK 312	1	26.60	-	26.60	(- , -)
WEEK 336	1	21.00	-	21.00	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)
TREATMENT COMP	21	20.60	5.19	23.00	(18.24, 22.97)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Gender – Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

		Bosutinib (N=41)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		25	1.05	5.60	0.00	(-13.0, 13.0)
WEEK 8		22	1.37	4.11	0.85	(-6.0, 11.0)
WEEK 12		16	2.26	4.99	1.50	(-5.0, 12.0)
WEEK 24		15	2.93	5.42	2.00	(-5.0, 13.0)
WEEK 36		13	2.35	5.22	2.00	(-7.0, 13.0)
WEEK 48		10	2.87	5.34	2.00	(-6.0, 12.0)
WEEK 60		10	2.70	6.68	2.00	(-8.0, 14.0)
WEEK 72		9	3.22	5.38	2.00	(-5.0, 13.0)
WEEK 84		9	0.78	5.21	-1.00	(-4.0, 13.0)
WEEK 96		7	1.60	4.62	1.00	(-6.0, 8.2)
WEEK 108		1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)
WEEK 120		7	1.00	5.48	0.00	(-6.0, 11.0)
WEEK 132		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 144		7	2.90	5.62	2.00	(-2.0, 13.0)
WEEK 168		7	1.43	4.43	-1.00	(-4.0, 7.0)
WEEK 192		6	2.22	5.96	1.00	(-4.0, 9.3)
WEEK 216		5	-0.10	7.62	1.00	(-5.0, 9.3)
WEEK 240		4	1.25	9.43	1.00	(-12.0, 9.0)
WEEK 264		3	-0.67	3.51	-1.00	(-10.0, 13.0)
WEEK 288		2	0.00	1.41	0.00	(-4.0, 3.0)
WEEK 312		0	-	-	-	(-1.0, 1.0)
WEEK 336		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 360		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 384		0	-	-	-	(-,-)
TREATMENT COMP		18	0.56	5.71	-0.50	(-10.0, 14.0)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Gender – Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

Observed Value	Bosutinib (N=32)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	28	20.37	5.99	22.00	(4.0, 27.0)	(18.05, 22.69)
WEEK 4	19	20.56	6.07	21.00	(3.0, 27.0)	(17.64, 23.49)
WEEK 8	15	22.27	5.48	25.00	(8.0, 28.0)	(19.23, 25.30)
WEEK 12	20	20.98	5.91	22.08	(5.0, 28.0)	(18.22, 23.75)
WEEK 24	16	20.85	6.45	23.50	(8.2, 28.0)	(17.41, 24.29)
WEEK 36	13	23.96	3.46	24.00	(15.0, 28.0)	(21.87, 26.05)
WEEK 48	14	22.32	4.90	22.50	(13.0, 28.0)	(19.49, 25.15)
WEEK 60	11	22.61	4.88	25.00	(14.0, 28.0)	(19.33, 25.89)
WEEK 72	12	21.94	4.90	23.00	(11.7, 28.0)	(18.83, 23.06)
WEEK 84	11	22.27	5.57	24.00	(9.0, 28.0)	(18.53, 26.01)
WEEK 96	9	21.56	5.61	23.00	(9.0, 28.0)	(17.24, 25.87)
WEEK 108	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(15.11, 28.89)
WEEK 120	6	22.00	24.75	24.75	(10.5, 28.0)	(- , -)
WEEK 132	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)	(- , -)
WEEK 144	6	20.44	8.25	24.83	(6.0, 26.0)	(11.79, 29.10)
WEEK 168	5	23.57	4.47	24.00	(16.0, 27.0)	(18.01, 29.12)
WEEK 192	3	25.33	3.79	27.00	(21.0, 28.0)	(15.93, 34.74)
WEEK 216	3	22.67	6.66	26.00	(15.0, 27.0)	(6.13, 39.21)
WEEK 240	2	21.50	7.78	21.50	(16.0, 27.0)	(-48.38, 91.38)
WEEK 264	2	20.50	7.78	20.50	(15.0, 26.0)	(-49.36, 90.36)
WEEK 288	2	21.50	7.78	21.50	(16.0, 27.0)	(-48.38, 91.38)
WEEK 312	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 336	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 360	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	16	20.54	6.20	22.50	(9.0, 28.0)	(17.24, 23.84)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Gender – Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

		Bosutinib (N=32)					
		n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline							
WEEK 4		17	-0.54	4.44	-1.00	(-8.0, 10.0)	(-2.82, 1.74)
WEEK 8		15	0.73	3.83	0.00	(-8.0, 10.0)	(-1.39, 2.85)
WEEK 12		19	-0.76	5.19	-1.00	(-10.2, 10.0)	(-3.26, 1.74)
WEEK 24		16	-0.54	5.72	-0.50	(-9.0, 9.0)	(-3.58, 2.51)
WEEK 36		11	0.62	4.18	0.00	(-4.0, 9.8)	(-2.18, 3.43)
WEEK 48		13	0.42	4.56	-1.00	(-5.0, 11.0)	(-2.33, 3.18)
WEEK 60		10	0.27	4.05	-1.00	(-5.0, 9.0)	(-2.62, 3.17)
WEEK 72		11	-1.06	4.33	-1.00	(-8.0, 8.7)	(-3.97, 1.85)
WEEK 84		10	-0.30	4.64	0.50	(-8.0, 8.0)	(-3.62, 3.02)
WEEK 96		9	-0.89	5.78	0.00	(-8.0, 9.0)	(-5.33, 3.55)
WEEK 108		1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 120		6	1.50	4.67	1.50	(-5.5, 9.0)	(-3.40, 6.40)
WEEK 132		1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(- , -)
WEEK 144		6	6.38	6.38	0.00	(-10.0, 9.0)	(-6.75, 6.64)
WEEK 168		5	2.17	3.26	2.00	(-2.0, 7.0)	(-1.88, 6.22)
WEEK 192		3	1.33	2.08	2.00	(-1.0, 3.0)	(-3.84, 6.50)
WEEK 216		3	0.00	2.65	1.00	(-3.0, 2.0)	(-6.57, 6.57)
WEEK 240		2	-0.50	2.12	-0.50	(-2.0, 1.0)	(-19.56, 18.56)
WEEK 264		2	-1.50	2.12	-1.50	(-3.0, 0.0)	(-20.56, 17.56)
WEEK 288		2	-0.50	2.12	-0.50	(-2.0, 1.0)	(-19.56, 18.56)
WEEK 312		1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 336		1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 360		1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 384		1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
TREATMENT COMP		14	-1.95	3.59	-1.17	(-8.0, 3.0)	(-4.03, 0.12)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

Observed Value	Bosutinib (N=49)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range
SCREENING	44	20.46	5.97	22.00	(4.0, 28.0)
WEEK 4	30	21.22	4.58	21.00	(9.3, 28.0)
WEEK 8	27	21.75	5.71	22.00	(6.0, 28.0)
WEEK 12	26	21.22	4.95	22.50	(5.0, 28.0)
WEEK 24	20	21.61	5.19	22.50	(8.2, 28.0)
WEEK 36	17	23.06	4.31	24.00	(15.0, 28.0)
WEEK 48	16	23.34	3.88	23.50	(15.0, 28.0)
WEEK 60	14	23.34	4.60	25.00	(15.4, 28.0)
WEEK 72	14	23.29	3.79	23.50	(15.0, 28.0)
WEEK 84	13	22.85	3.85	23.00	(17.0, 28.0)
WEEK 96	12	22.68	2.93	22.58	(19.0, 28.0)
WEEK 108	2	26.50	0.71	26.50	(20.15, 32.85)
WEEK 120	9	23.17	3.84	24.50	(16.0, 28.0)
WEEK 132	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)
WEEK 144	9	24.30	4.20	26.00	(15.0, 28.0)
WEEK 168	9	23.09	3.93	24.00	(16.0, 27.0)
WEEK 192	7	24.19	4.09	25.00	(17.0, 28.0)
WEEK 216	6	24.33	4.76	26.00	(15.0, 28.0)
WEEK 240	5	21.80	7.26	27.00	(12.0, 27.0)
WEEK 264	4	21.25	5.62	22.00	(13.0, 26.0)
WEEK 288	3	21.33	5.51	21.00	(16.0, 27.0)
WEEK 312	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)
WEEK 336	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)
WEEK 360	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)
TREATMENT COMP	24	21.21	4.80	22.50	(11.0, 28.0)
					(18.64, 22.27)
					(19.51, 22.93)
					(19.49, 24.01)
					(19.22, 23.22)
					(19.18, 24.04)
					(20.84, 25.27)
					(21.28, 25.41)
					(20.68, 25.99)
					(21.10, 23.47)
					(20.52, 25.17)
					(20.82, 24.54)
					(20.15, 32.85)
					(20.21, 26.12)
					(- , -)
					(21.07, 27.52)
					(20.07, 26.11)
					(20.41, 27.97)
					(19.34, 29.33)
					(12.79, 30.81)
					(12.31, 30.19)
					(7.65, 35.01)
					(- , -)
					(- , -)
					(- , -)
					(- , -)
					(19.18, 23.24)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

Change from Baseline	Bosutinib (N=49)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	29	-0.17	5.43	0.00	(-13.0, 13.0)	(-2.23, 1.90)
WEEK 8	26	0.63	4.05	0.00	(-8.0, 11.0)	(-1.01, 2.26)
WEEK 12	25	0.07	5.45	0.00	(-10.2, 12.0)	(-2.18, 2.32)
WEEK 24	20	0.32	5.94	0.00	(-9.0, 13.0)	(-2.46, 3.10)
WEEK 36	16	1.06	5.29	1.00	(-7.0, 13.0)	(-1.76, 3.88)
WEEK 48	15	0.77	5.05	-0.33	(-6.0, 12.0)	(-2.03, 3.56)
WEEK 60	13	0.44	5.96	-1.00	(-8.0, 14.0)	(-3.16, 4.05)
WEEK 72	14	0.21	5.44	-0.50	(-8.0, 13.0)	(-2.93, 3.35)
WEEK 84	13	0.08	4.79	0.00	(-8.0, 13.0)	(-2.82, 2.97)
WEEK 96	12	-0.40	4.88	0.00	(-8.0, 8.2)	(-3.50, 2.70)
WEEK 108	2	0.00	1.41	0.00	(-1.0, 1.0)	(-12.71, 12.71)
WEEK 120	9	1.17	4.77	1.00	(-6.0, 11.0)	(-2.50, 4.83)
WEEK 132	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(-
WEEK 144	9	2.30	5.21	0.00	(-3.0, 13.0)	(-1.71, 6.30)
WEEK 168	9	1.09	3.75	1.00	(-4.0, 7.0)	(-1.79, 3.97)
WEEK 192	7	2.19	5.44	2.00	(-5.0, 9.3)	(-2.84, 7.22)
WEEK 216	6	1.67	4.08	1.50	(-3.0, 9.0)	(-2.62, 5.95)
WEEK 240	5	0.40	8.26	0.00	(-10.0, 13.0)	(-9.86, 10.66)
WEEK 264	4	-2.00	1.83	-2.00	(-4.0, 0.0)	(-4.91, 0.91)
WEEK 288	3	-0.67	1.53	-1.00	(-2.0, 1.0)	(-4.46, 3.13)
WEEK 312	1	1.00	-	1.00	(-1.0, 1.0)	(-
WEEK 336	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
WEEK 360	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(-
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
TREATMENT COMP	24	-0.92	4.48	-1.00	(-10.0, 11.0)	(-2.81, 0.97)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

Observed Value	Bosutinib (N=24)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	17	19.78	4.91	20.00	(12.0, 27.0)	(17.26, 22.31)
WEEK 4	20	20.80	6.62	22.70	(3.0, 28.0)	(17.70, 23.90)
WEEK 8	16	22.19	4.37	24.00	(12.0, 27.0)	(19.86, 24.52)
WEEK 12	15	21.99	4.71	24.00	(11.7, 27.0)	(19.38, 24.60)
WEEK 24	14	23.19	4.96	24.50	(8.4, 28.0)	(20.33, 26.05)
WEEK 36	11	23.41	3.71	23.00	(15.0, 28.0)	(20.91, 25.90)
WEEK 48	10	22.50	4.90	25.00	(13.0, 28.0)	(18.99, 26.01)
WEEK 60	9	23.70	4.35	25.00	(14.0, 27.0)	(20.36, 27.05)
WEEK 72	8	22.42	5.89	24.83	(11.7, 28.0)	(17.49, 27.34)
WEEK 84	9	21.91	6.53	24.00	(9.0, 28.0)	(16.89, 26.93)
WEEK 96	6	21.27	8.22	26.00	(9.0, 28.0)	(12.64, 29.90)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	5	20.57	6.86	25.00	(10.5, 26.0)	(12.05, 29.08)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	5	19.87	8.20	23.33	(6.0, 26.0)	(9.68, 30.05)
WEEK 168	4	25.75	2.06	25.50	(24.0, 28.0)	(22.47, 29.03)
WEEK 192	2	25.00	1.41	25.00	(24.0, 26.0)	(12.29, 37.71)
WEEK 216	2	18.75	8.13	18.75	(13.0, 24.5)	(-54.31, 91.81)
WEEK 240	2	24.75	0.35	24.75	(24.5, 25.0)	(21.57, 27.93)
WEEK 264	1	26.00	-	26.00	(26.0, 26.0)	(- , -)
WEEK 288	2	20.75	4.60	20.75	(17.5, 24.0)	(-20.55, 62.05)
WEEK 312	1	26.60	-	26.60	(26.6, 26.6)	(- , -)
WEEK 336	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	13	19.41	6.82	23.00	(9.0, 28.0)	(15.29, 23.53)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

		Bosutinib (N=24)					
		n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline							
WEEK 4		13	1.69	4.44	0.00	(-5.0, 10.0)	(-0.99, 4.37)
WEEK 8		11	2.24	3.66	2.00	(-3.0, 10.0)	(-0.22, 4.70)
WEEK 12		10	1.98	4.71	1.50	(-4.3, 10.0)	(-1.38, 5.35)
WEEK 24		11	2.64	5.35	2.00	(-7.6, 9.0)	(-0.95, 6.24)
WEEK 36		8	2.54	3.53	2.00	(-2.0, 9.8)	(-0.41, 5.49)
WEEK 48		8	2.83	4.80	2.00	(-3.0, 11.0)	(-1.18, 6.84)
WEEK 60		7	3.43	4.31	4.00	(-2.0, 9.0)	(-0.55, 7.41)
WEEK 72		6	2.39	4.60	3.00	(-4.3, 8.7)	(-2.44, 7.21)
WEEK 84		6	0.50	5.32	-0.50	(-7.0, 8.0)	(-5.06, 6.06)
WEEK 96		4	2.00	6.83	3.00	(-7.0, 9.0)	(-8.87, 12.87)
WEEK 108		0	-	-	-	(-,-,-)	(-,-,-)
WEEK 120		4	1.38	5.99	1.00	(-5.5, 9.0)	(-8.16, 10.91)
WEEK 132		0	-	-	-	(-,-,-)	(-,-,-)
WEEK 144		4	-0.17	7.91	0.17	(-10.0, 9.0)	(-12.75, 12.42)
WEEK 168		3	3.67	4.16	5.00	(-1.0, 7.0)	(-6.68, 14.01)
WEEK 192		2	1.00	2.83	1.00	(-1.0, 3.0)	(-24.41, 26.41)
WEEK 216		2	-5.25	9.55	-5.25	(-12.0, 1.5)	(-91.02, 80.52)
WEEK 240		1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-,-,-)
WEEK 264		1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(-,-,-)
WEEK 288		1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(-,-,-)
WEEK 312		0	-	-	-	(-,-,-)	(-,-,-)
WEEK 336		0	-	-	-	(-,-,-)	(-,-,-)
WEEK 360		0	-	-	-	(-,-,-)	(-,-,-)
WEEK 384		0	-	-	-	(-,-,-)	(-,-,-)
TREATMENT COMP		8	0.60	6.51	0.50	(-8.2, 14.0)	(-4.84, 6.05)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

Observed Value	Bosutinib (N=52)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range
SCREENING	44	19.49	5.89	19.92	(4.0, 27.0)
WEEK 4	33	21.18	4.73	21.00	(9.3, 28.0)
WEEK 8	27	20.93	5.30	22.00	(6.0, 27.0)
WEEK 12	27	20.87	5.00	22.00	(5.0, 26.8)
WEEK 24	22	22.36	5.51	24.50	(8.2, 28.0)
WEEK 36	18	23.55	3.25	23.67	(16.0, 28.0)
WEEK 48	16	22.78	4.60	25.00	(13.0, 28.0)
WEEK 60	14	23.45	4.59	25.00	(14.0, 28.0)
WEEK 72	14	22.74	5.07	24.50	(11.7, 28.0)
WEEK 84	15	23.01	5.00	24.00	(9.0, 28.0)
WEEK 96	12	21.56	5.91	22.58	(9.0, 28.0)
WEEK 108	2	26.50	0.71	26.50	(26.0, 27.0)
WEEK 120	9	22.20	5.86	25.00	(10.5, 28.0)
WEEK 132	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)
WEEK 144	9	21.48	7.03	25.00	(6.0, 27.0)
WEEK 168	8	24.13	3.98	25.00	(16.0, 28.0)
WEEK 192	5	25.27	1.83	25.00	(22.99, 27.45)
WEEK 216	5	21.10	6.58	24.50	(12.93, 29.27)
WEEK 240	6	24.42	4.27	26.00	(16.0, 27.0)
WEEK 264	4	23.25	5.50	26.00	(14.50, 32.00)
WEEK 288	4	21.13	5.23	20.75	(16.0, 27.0)
WEEK 312	2	26.80	0.28	26.80	(24.26, 29.34)
WEEK 336	2	24.50	4.95	24.50	(21.0, 28.0)
WEEK 360	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)
TREATMENT COMP	25	19.89	5.26	21.00	(11.0, 28.0)
					(17.72, 22.06)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

		Bosutinib (N=52)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		26	0.76	6.04	0.00	(-13.0, 13.0)
WEEK 8		21	1.33	4.06	1.00	(-8.0, 11.0)
WEEK 12		21	0.79	5.60	0.00	(-10.2, 12.0)
WEEK 24		19	1.81	6.17	1.17	(-9.0, 13.0)
WEEK 36		15	2.38	4.56	2.00	(-3.7, 13.0)
WEEK 48		14	1.30	5.35	0.08	(-5.0, 12.0)
WEEK 60		12	1.83	5.63	-0.25	(-5.0, 14.0)
WEEK 72		12	0.78	5.80	-0.50	(-8.0, 13.0)
WEEK 84		12	0.58	5.88	-0.50	(-8.0, 13.0)
WEEK 96		10	0.12	6.27	0.50	(-8.0, 9.0)
WEEK 108		2	0.00	1.41	0.00	(-1.0, 1.0)
WEEK 120		8	2.19	5.38	1.00	(-5.5, 11.0)
WEEK 132		1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)
WEEK 144		8	1.04	7.15	-0.50	(-10.0, 13.0)
WEEK 168		7	2.29	3.95	1.00	(-2.0, 7.0)
WEEK 192		5	2.27	4.46	2.00	(-2.0, 9.3)
WEEK 216		5	-2.70	5.50	-1.00	(-12.0, 1.5)
WEEK 240		5	-2.80	5.89	1.00	(-2.0, 13.0)
WEEK 264		4	-0.25	2.50	-0.50	(-3.0, 3.0)
WEEK 288		3	0.00	1.73	1.00	(-2.0, 1.0)
WEEK 312		1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)
WEEK 336		1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)
WEEK 360		1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)
WEEK 384		1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)
TREATMENT COMP		21	-0.97	4.87	-1.00	(-10.0, 11.0)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

Observed Value	Bosutinib (N=14)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	12	22.17	4.34	23.00	(15.0, 28.0)	(19.41, 24.93)
WEEK 4	12	22.88	4.89	24.00	(10.5, 28.0)	(19.77, 25.98)
WEEK 8	11	24.73	2.94	26.00	(18.0, 28.0)	(22.76, 26.70)
WEEK 12	9	23.13	3.47	24.00	(18.0, 27.0)	(20.46, 25.80)
WEEK 24	8	22.50	4.50	24.00	(12.0, 26.0)	(18.73, 26.27)
WEEK 36	6	24.28	4.74	25.83	(15.0, 28.0)	(19.30, 29.25)
WEEK 48	6	24.67	2.94	25.00	(20.0, 28.0)	(21.58, 27.76)
WEEK 60	5	25.97	1.56	26.00	(24.0, 28.0)	(24.03, 27.90)
WEEK 72	4	24.25	2.99	24.00	(21.0, 28.0)	(19.50, 29.00)
WEEK 84	3	22.00	4.58	23.00	(17.0, 26.0)	(10.62, 33.38)
WEEK 96	3	24.00	1.00	24.00	(23.0, 25.0)	(21.52, 26.48)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	3	24.17	1.04	24.50	(23.0, 25.0)	(21.58, 26.75)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	3	25.56	1.50	25.67	(24.0, 27.0)	(21.82, 29.29)
WEEK 168	3	25.28	1.44	25.00	(24.0, 26.8)	(21.71, 28.85)
WEEK 192	3	25.33	3.79	27.00	(21.0, 28.0)	(15.93, 34.74)
WEEK 216	2	27.00	1.41	27.00	(26.0, 28.0)	(14.29, 39.71)
WEEK 240	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	8	22.75	4.86	24.00	(14.0, 28.0)	(18.68, 26.82)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

Change from Baseline	Bosutinib (N=14)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	12	0.71	3.26	0.50	(-4.5, 6.0)	(-1.37, 2.78)
WEEK 8	11	1.91	3.65	0.00	(-1.0, 10.0)	(-0.54, 4.36)
WEEK 12	9	0.91	5.72	1.00	(-8.0, 10.0)	(-3.49, 5.31)
WEEK 24	8	0.38	5.29	0.50	(-7.0, 9.0)	(-4.05, 4.80)
WEEK 36	5	1.73	5.32	3.00	(-4.0, 9.0)	(-4.88, 8.35)
WEEK 48	5	3.40	4.16	5.00	(-1.0, 8.0)	(-1.76, 8.56)
WEEK 60	4	3.21	4.63	2.42	(-1.0, 9.0)	(-4.15, 10.57)
WEEK 72	4	1.25	5.56	0.00	(-4.0, 9.0)	(-7.60, 10.10)
WEEK 84	3	0.33	2.08	1.00	(-2.0, 2.0)	(-4.84, 5.50)
WEEK 96	3	2.33	2.08	3.00	(0.0, 4.0)	(-2.84, 7.50)
WEEK 108	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 120	3	2.50	1.50	2.50	(1.0, 4.0)	(-1.23, 6.23)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	3	3.89	4.00	3.67	(0.0, 8.0)	(-6.06, 13.84)
WEEK 168	3	3.61	2.11	2.83	(2.0, 6.0)	(-1.63, 8.85)
WEEK 192	3	3.67	5.03	3.00	(-1.0, 9.0)	(-8.84, 16.17)
WEEK 216	2	5.50	4.95	5.50	(2.0, 9.0)	(-38.97, 49.97)
WEEK 240	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 264	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 288	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 312	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP	8	-1.13	2.95	0.00	(-8.0, 1.0)	(-3.59, 1.34)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

Observed Value	Bosutinib (N=7)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	5	22.60	5.64	26.00	(13.0, 26.0)	(15.60, 29.60)
WEEK 4	5	15.80	8.44	17.00	(3.0, 25.0)	(5.32, 26.28)
WEEK 8	5	21.00	7.14	21.00	(12.0, 28.0)	(12.13, 29.87)
WEEK 12	5	22.00	6.04	21.00	(14.0, 28.0)	(14.50, 29.50)
WEEK 24	4	21.25	4.79	20.00	(17.0, 28.0)	(13.63, 28.87)
WEEK 36	4	20.00	5.60	18.50	(15.0, 28.0)	(11.09, 28.91)
WEEK 48	4	21.50	4.43	20.00	(18.0, 28.0)	(14.44, 28.56)
WEEK 60	4	20.50	5.07	18.50	(17.0, 28.0)	(12.44, 28.56)
WEEK 72	4	22.50	4.65	22.50	(17.0, 28.0)	(15.09, 29.91)
WEEK 84	4	20.75	6.18	21.00	(13.0, 28.0)	(10.91, 30.59)
WEEK 96	3	23.00	4.36	21.00	(20.0, 28.0)	(12.17, 33.83)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	2	19.50	4.95	19.50	(16.0, 23.0)	(-24.97, 63.97)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	24.00	5.66	24.00	(20.0, 28.0)	(-26.82, 74.82)
WEEK 168	2	21.00	4.24	21.00	(18.0, 24.0)	(-17.12, 59.12)
WEEK 192	1	17.00	-	17.00	(17.0, 17.0)	(- , -)
WEEK 216	1	24.00	-	24.00	(24.0, 24.0)	(- , -)
WEEK 240	1	12.00	-	12.00	(12.0, 12.0)	(- , -)
WEEK 264	1	18.00	-	18.00	(18.0, 18.0)	(- , -)
WEEK 288	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	4	20.50	8.89	22.50	(9.0, 28.0)	(6.36, 34.64)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

Change from Baseline	Bosutinib (N=7)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	4	-2.75	2.63	-3.00	(-5.0, 0.0)	(-6.93, 1.43)
WEEK 8	5	-1.60	3.78	-1.00	(-6.0, 2.0)	(-6.30, 3.10)
WEEK 12	5	-0.60	3.21	1.00	(-5.0, 2.0)	(-4.58, 3.38)
WEEK 24	4	-0.50	5.45	-1.50	(-7.0, 6.0)	(-9.17, 8.17)
WEEK 36	4	-1.75	4.50	0.00	(-6.0, 2.0)	(-8.91, 5.41)
WEEK 48	4	-0.25	4.79	0.00	(-6.0, 5.0)	(-7.87, 7.37)
WEEK 60	4	-1.25	6.40	-1.50	(-8.0, 6.0)	(-11.43, 8.93)
WEEK 72	4	0.75	3.95	2.00	(-5.0, 4.0)	(-5.53, 7.03)
WEEK 84	4	-1.00	2.58	-1.00	(-4.0, 2.0)	(-5.11, 3.11)
WEEK 96	3	-1.67	4.04	-1.00	(-6.0, 2.0)	(-11.71, 8.37)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	2	-4.50	2.12	-4.50	(-6.0, -3.0)	(-23.56, 14.56)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	0.00	2.83	0.00	(-2.0, 2.0)	(-25.41, 25.41)
WEEK 168	2	-3.00	1.41	-3.00	(-4.0, -2.0)	(-15.71, 9.71)
WEEK 192	1	-5.00	-	-5.00	(-5.0, -5.0)	(- , -)
WEEK 216	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 240	1	-10.00	-	-10.00	(-10.0, -10.0)	(- , -)
WEEK 264	1	-4.00	-	-4.00	(-4.0, -4.0)	(- , -)
WEEK 288	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	3	4.00	9.17	2.00	(-4.0, 14.0)	(-18.77, 26.77)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)				
	n	Mean	Std Dev	Median	95% CI
SCREENING					
WEEK 4	11	22.48	3.10	23.00	(20.40, 24.57)
WEEK 8	12	23.56	2.83	24.50	(21.76, 25.35)
WEEK 12	10	23.67	2.46	24.50	(22.10, 25.23)
WEEK 16	10	22.98	2.99	23.00	(20.84, 25.13)
WEEK 20	9	22.33	4.53	24.00	(18.85, 25.81)
WEEK 24	9	23.44	4.30	24.00	(20.14, 26.75)
WEEK 28	10	23.60	2.84	24.50	(21.57, 25.63)
WEEK 32	8	24.42	3.36	25.00	(21.61, 27.22)
WEEK 36	5	24.80	3.11	24.00	(20.95, 28.67)
WEEK 40	6	22.86	3.59	23.08	(19.09, 26.65)
WEEK 44	5	20.52	5.64	20.00	(13.51, 27.53)
WEEK 48	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 52	4	21.83	3.79	23.00	(16.3, 25.0)
WEEK 56	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 60	4	24.75	4.03	26.00	(18.34, 31.16)
WEEK 64	4	26.00	1.83	26.00	(23.09, 28.91)
WEEK 68	2	27.00	1.41	27.00	(24.0, 28.0)
WEEK 72	2	26.25	2.47	26.25	(14.29, 39.71)
WEEK 76	2	24.75	0.35	24.75	(4.01, 48.49)
WEEK 80	1	26.00	-	26.00	(21.57, 27.93)
WEEK 84	2	20.75	4.60	20.75	(- , -)
WEEK 88	1	26.60	-	26.60	(-20.55, 62.05)
WEEK 92	1	21.00	-	21.00	(- , -)
WEEK 96	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 100	7	19.33	4.38	18.67	(- , -)
TREATMENT COMP					(15.28, 23.38)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population
 CML-Phase: CP2L

Change from Baseline	Bosutinib (N=15)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range
WEEK 4	10	1.27	4.48	1.00	(-5.0, 8.5)
WEEK 8	10	1.37	3.68	0.50	(-1.93, 4.47)
WEEK 12	8	0.83	4.41	1.00	(-1.27, 4.00)
WEEK 24	8	-0.54	4.96	-1.00	(-2.85, 4.52)
WEEK 36	7	0.21	5.52	2.00	(-4.69, 3.61)
WEEK 48	8	1.83	5.08	2.00	(-4.89, 5.32)
WEEK 60	6	1.17	6.85	1.75	(-2.41, 6.08)
WEEK 72	5	1.00	5.83	-1.00	(-6.02, 8.35)
WEEK 84	5	-0.80	3.42	-2.00	(-6.24, 8.24)
WEEK 96	4	-1.00	6.38	-1.00	(-5.05, 3.45)
WEEK 108	0	-	-	-	(-11.15, 9.15)
WEEK 120	3	1.00	3.61	2.00	(-7.96, 9.96)
WEEK 132	0	-	-	-	(-7.96, 9.96)
WEEK 144	3	4.00	3.46	2.00	(-4.61, 12.61)
WEEK 168	3	3.00	4.36	5.00	(-7.83, 13.83)
WEEK 192	2	6.00	4.24	6.00	(-32.12, 44.12)
WEEK 216	2	5.25	5.30	5.25	(-42.40, 52.90)
WEEK 240	1	2.00	-	2.00	(-7.96, 9.96)
WEEK 264	1	3.00	-	3.00	(-7.96, 9.96)
WEEK 288	1	1.00	-	1.00	(-7.96, 9.96)
WEEK 312	0	-	-	-	(-7.96, 9.96)
WEEK 336	0	-	-	-	(-7.96, 9.96)
WEEK 360	0	-	-	-	(-7.96, 9.96)
WEEK 384	0	-	-	-	(-7.96, 9.96)
TREATMENT COMP	5	-5.03	4.15	-8.00	(-10.19, 0.12)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	22	20.50	5.19	20.50	(11.0, 28.0)	(18.20, 22.80)
WEEK 4	20	20.67	6.48	21.70	(3.0, 28.0)	(17.64, 23.70)
WEEK 8	19	21.91	4.99	22.00	(12.0, 28.0)	(19.50, 24.31)
WEEK 12	20	20.53	5.74	22.00	(5.0, 28.0)	(17.84, 23.21)
WEEK 24	17	21.52	6.01	24.00	(8.2, 28.0)	(18.43, 24.61)
WEEK 36	10	22.65	4.74	24.00	(15.0, 28.0)	(19.26, 26.04)
WEEK 48	11	22.23	5.56	23.00	(13.0, 28.0)	(18.49, 25.96)
WEEK 60	11	21.70	5.15	24.00	(14.0, 28.0)	(18.24, 25.16)
WEEK 72	11	21.39	5.04	23.00	(11.7, 28.0)	(18.01, 24.78)
WEEK 84	10	20.80	6.18	22.00	(9.0, 28.0)	(16.36, 25.22)
WEEK 96	8	22.13	5.82	23.50	(9.0, 28.0)	(17.26, 26.99)
WEEK 108	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 120	7	21.14	6.41	24.50	(10.5, 28.0)	(15.22, 27.07)
WEEK 132	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)	(- , -)
WEEK 144	7	20.38	7.53	24.00	(6.0, 26.0)	(13.42, 27.34)
WEEK 168	6	22.64	4.60	24.00	(16.0, 27.0)	(17.81, 27.47)
WEEK 192	4	23.25	5.19	24.00	(17.0, 28.0)	(14.99, 31.51)
WEEK 216	4	23.00	5.48	25.00	(15.0, 27.0)	(14.28, 31.72)
WEEK 240	3	18.33	7.77	16.00	(12.0, 27.0)	(-0.96, 37.63)
WEEK 264	3	19.67	5.69	18.00	(13.0, 26.0)	(5.54, 33.79)
WEEK 288	3	21.33	5.51	21.00	(16.0, 27.0)	(7.65, 35.01)
WEEK 312	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 336	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 360	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	18	20.33	6.39	22.50	(9.0, 28.0)	(17.16, 23.51)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Change from Baseline	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	17	1.27	4.81	0.67	(-5.8, 13.0)	(-1.20, 3.75)
WEEK 8	17	1.43	3.31	1.00	(-6.0, 10.0)	(-0.27, 3.13)
WEEK 12	19	0.46	5.47	1.00	(-10.2, 11.0)	(-2.18, 3.09)
WEEK 24	16	1.48	5.64	1.50	(-7.6, 10.0)	(-1.52, 4.49)
WEEK 36	10	1.95	4.11	2.50	(-4.0, 9.8)	(-0.99, 4.89)
WEEK 48	11	1.32	4.38	-0.33	(-3.0, 11.0)	(-1.62, 4.26)
WEEK 60	11	0.79	4.21	-1.00	(-5.0, 9.0)	(-2.04, 3.62)
WEEK 72	11	0.48	3.60	1.00	(-4.3, 8.7)	(-2.07, 3.04)
WEEK 84	10	0.50	3.78	0.50	(-7.0, 8.0)	(-2.20, 3.20)
WEEK 96	8	0.75	4.74	1.00	(-7.0, 9.0)	(-3.22, 4.72)
WEEK 108	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 120	7	0.43	5.12	1.00	(-6.0, 9.0)	(-4.31, 5.16)
WEEK 132	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(- , -)
WEEK 144	7	-0.33	5.87	0.00	(-10.0, 9.0)	(-5.76, 5.09)
WEEK 168	6	1.14	3.85	1.50	(-4.0, 7.0)	(-2.91, 5.18)
WEEK 192	4	-0.25	3.59	0.50	(-5.0, 3.0)	(-5.97, 5.47)
WEEK 216	4	0.50	2.38	1.50	(-3.0, 2.0)	(-3.29, 4.29)
WEEK 240	3	-3.67	5.69	-2.00	(-10.0, 1.0)	(-17.79, 10.86)
WEEK 264	3	-2.33	2.08	-3.00	(-4.0, 0.0)	(-7.50, 2.64)
WEEK 288	3	-0.67	1.53	-1.00	(-2.0, 1.0)	(-4.46, 3.13)
WEEK 312	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 336	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 360	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	16	0.43	4.44	-0.17	(-5.0, 14.0)	(-1.94, 2.79)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	13	20.82	7.01	22.00	(4.0, 27.0)	(16.58, 25.06)
WEEK 4	11	19.52	5.06	20.00	(10.5, 27.0)	(16.12, 22.91)
WEEK 8	5	21.00	3.94	21.00	(17.0, 27.0)	(16.11, 25.89)
WEEK 12	6	21.00	3.90	21.00	(16.0, 26.0)	(16.91, 25.09)
WEEK 24	5	23.00	3.61	22.00	(18.0, 27.0)	(18.52, 27.48)
WEEK 36	6	24.00	2.69	24.50	(20.0, 27.0)	(21.18, 26.82)
WEEK 48	3	22.33	4.51	22.00	(18.0, 27.0)	(11.13, 33.53)
WEEK 60	2	26.00	1.41	26.00	(25.0, 27.0)	(13.29, 38.71)
WEEK 72	4	25.00	4.00	27.00	(19.0, 27.0)	(18.64, 31.36)
WEEK 84	4	24.00	3.83	25.00	(19.0, 27.0)	(17.91, 30.09)
WEEK 96	3	24.00	4.36	26.00	(19.0, 27.0)	(13.17, 34.83)
WEEK 108	1	26.00	-	26.00	(26.0, 26.0)	(- , -)
WEEK 120	2	25.50	0.71	25.50	(25.0, 26.0)	(19.15, 31.85)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	24.67	1.89	24.67	(23.3, 26.0)	(7.73, 41.61)
WEEK 168	2	25.00	1.41	25.00	(24.0, 26.0)	(12.29, 37.71)
WEEK 192	2	24.50	0.71	24.50	(24.0, 25.0)	(18.15, 30.85)
WEEK 216	2	19.50	9.19	19.50	(13.0, 26.0)	(-63.09, 102.09)
WEEK 240	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 264	1	26.00	-	26.00	(26.0, 26.0)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	23.00	5.06	24.50	(14.0, 28.0)	(17.69, 28.31)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

CML-Phase: AP		Bosutinib (N=15)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	9	-4.22	4.29	-4.50	(-13.0, 0.0)	(-7.52, -0.93)
WEEK 8	4	-0.75	2.22	-1.00	(-3.0, 2.0)	(-4.28, 2.78)
WEEK 12	4	-3.50	3.42	-3.00	(-8.0, 0.0)	(-8.94, 1.94)
WEEK 24	5	-0.80	5.63	0.00	(-9.0, 6.0)	(-7.79, 6.19)
WEEK 36	5	-0.13	2.14	0.00	(-3.7, 2.0)	(-2.79, 2.53)
WEEK 48	3	-2.33	2.52	-2.00	(-5.0, 0.0)	(-8.58, 3.92)
WEEK 60	2	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(- , -)
WEEK 72	3	-2.00	5.29	0.00	(-8.0, 2.0)	(-15.14, 11.14)
WEEK 84	3	-3.33	4.16	-2.00	(-8.0, 0.0)	(-13.66, 7.01)
WEEK 96	3	-2.33	4.93	0.00	(-8.0, 1.0)	(-14.59, 9.92)
WEEK 108	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(- , -)
WEEK 120	2	-0.50	0.71	-0.50	(-1.0, 0.0)	(-6.85, 5.85)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	-1.33	0.47	-1.33	(-1.7, -1.0)	(-5.57, 2.90)
WEEK 168	2	-1.00	0.00	-1.00	(-1.0, -1.0)	(- , -)
WEEK 192	2	-1.50	0.71	-1.50	(-2.0, -1.0)	(-7.85, 4.85)
WEEK 216	2	-6.50	7.78	-6.50	(-12.0, -1.0)	(-76.38, 63.38)
WEEK 240	1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)	(- , -)
WEEK 264	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	5	-1.00	3.24	-1.00	(-6.0, 3.0)	(-5.02, 3.02)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=17)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	15	17.83	6.12	16.00	(10.0, 27.0)	(14.44, 21.22)
WEEK 4	7	20.26	5.65	22.00	(9.8, 27.0)	(15.03, 25.48)
WEEK 8	7	19.57	8.94	24.00	(6.0, 28.0)	(11.30, 27.84)
WEEK 12	5	23.07	4.78	25.00	(16.3, 28.0)	(17.13, 29.00)
WEEK 24	3	25.00	3.46	27.00	(21.0, 27.0)	(16.39, 33.61)
WEEK 36	3	22.67	4.51	23.00	(18.0, 27.0)	(11.47, 33.87)
WEEK 48	2	25.50	0.71	25.50	(25.0, 26.0)	(19.15, 31.85)
WEEK 60	2	27.00	1.41	27.00	(26.0, 28.0)	(14.29, 39.71)
WEEK 72	2	23.00	5.66	23.00	(19.0, 27.0)	(-27.82, 73.82)
WEEK 84	2	26.50	0.71	26.50	(26.0, 27.0)	(20.15, 32.85)
WEEK 96	2	24.08	2.71	24.08	(22.2, 26.0)	(-0.27, 48.44)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)	(- , -)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 168	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 192	1	23.33	-	23.33	(23.3, 23.3)	(- , -)
WEEK 216	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 240	1	27.00	-	27.00	(27.0, 27.0)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	20.33	5.13	20.50	(13.0, 26.0)	(14.95, 25.71)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.2.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Physical Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

CML-Phase: BP	Bosutinib (N=17)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	6	3.47	5.05	2.50	(-2.2, 11.0)	(-1.84, 8.77)
WEEK 8	6	1.00	6.87	0.50	(-8.0, 11.0)	(-6.21, 8.21)
WEEK 12	4	5.08	5.19	4.00	(0.3, 12.0)	(-3.17, 13.34)
WEEK 24	2	10.00	4.24	10.00	(7.0, 13.0)	(-28.12, 48.12)
WEEK 36	2	8.50	6.36	8.50	(4.0, 13.0)	(-48.68, 65.68)
WEEK 48	1	12.00	-	12.00	(12.0, 12.0)	(- , -)
WEEK 60	1	14.00	-	14.00	(14.0, 14.0)	(- , -)
WEEK 72	1	13.00	-	13.00	(13.0, 13.0)	(- , -)
WEEK 84	1	13.00	-	13.00	(13.0, 13.0)	(- , -)
WEEK 96	1	8.17	-	8.17	(8.2, 8.2)	(- , -)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	1	11.00	-	11.00	(11.0, 11.0)	(- , -)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	1	13.00	-	13.00	(13.0, 13.0)	(- , -)
WEEK 168	1	7.00	-	7.00	(7.0, 7.0)	(- , -)
WEEK 192	1	9.33	-	9.33	(9.3, 9.3)	(- , -)
WEEK 216	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 240	1	13.00	-	13.00	(13.0, 13.0)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	1.00	6.84	1.00	(-10.0, 11.0)	(-6.18, 8.18)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=73)						
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI	
SCREENING	61	21.35	5.83	23.00	(6.0, 28.0)	(19.86,	22.84)
WEEK 4	50	21.24	5.19	22.58	(9.0, 28.0)	(19.76,	22.71)
WEEK 8	44	20.72	6.15	22.00	(1.2, 28.0)	(18.86,	22.59)
WEEK 12	41	21.54	5.03	22.17	(7.0, 28.0)	(19.95,	23.12)
WEEK 24	33	21.21	5.51	22.17	(8.8, 28.0)	(19.26,	23.17)
WEEK 36	28	22.02	4.91	24.00	(12.0, 28.0)	(20.11,	23.93)
WEEK 48	25	22.00	4.50	22.17	(12.8, 28.0)	(20.14,	23.86)
WEEK 60	23	20.56	5.35	21.00	(8.4, 28.0)	(18.25,	22.87)
WEEK 72	22	21.77	5.00	23.17	(7.0, 28.0)	(19.56,	23.99)
WEEK 84	22	20.99	5.56	20.50	(8.8, 28.0)	(18.53,	23.43)
WEEK 96	18	20.23	6.44	21.50	(7.0, 28.0)	(17.03,	23.43)
WEEK 108	2	26.83	1.65	26.83	(25.7, 28.0)	(12.01,	41.66)
WEEK 120	14	19.79	7.19	20.50	(7.0, 28.0)	(15.63,	23.94)
WEEK 132	1	22.17	-	22.17	(22.2, 28.0)	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	14	19.71	6.94	21.00	(7.0, 28.0)	(15.71,	23.72)
WEEK 168	13	22.10	6.12	25.00	(7.0, 28.0)	(18.40,	25.80)
WEEK 192	9	22.22	6.52	24.50	(7.0, 28.0)	(17.21,	27.23)
WEEK 216	8	19.81	6.21	21.67	(7.0, 25.0)	(14.62,	25.00)
WEEK 240	7	22.21	5.59	24.50	(15.0, 28.0)	(17.05,	27.38)
WEEK 264	5	22.97	5.99	25.67	(15.2, 28.0)	(15.53,	30.40)
WEEK 288	5	22.47	5.38	23.33	(15.2, 28.0)	(15.79,	29.15)
WEEK 312	2	26.50	2.12	26.50	(25.0, 28.0)	(7.44,	45.56)
WEEK 336	2	23.92	0.82	23.92	(23.3, 24.5)	(16.50,	31.33)
WEEK 360	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	37	21.14	4.92	22.17	(8.0, 28.0)	(19.50,	22.78)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being - Unmet Medical Need Population

		Bosutinib (N=73)					
		n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline							
WEEK 4		42	0.04	5.59	0.00	(-12.0, 22.0)	(-1.71, 1.78)
WEEK 8		38	0.40	5.57	0.00	(-17.0, 22.0)	(-1.43, 2.24)
WEEK 12		35	0.02	5.63	0.00	(-12.8, 20.8)	(-1.92, 1.95)
WEEK 24		31	-0.80	6.38	-1.00	(-14.0, 22.0)	(-3.14, 1.53)
WEEK 36		24	0.23	5.74	0.50	(-15.0, 17.8)	(-2.19, 2.65)
WEEK 48		22	-0.41	6.96	-0.83	(-14.0, 22.0)	(-3.49, 2.68)
WEEK 60		20	-1.60	7.13	-1.00	(-15.2, 22.0)	(-4.94, 1.73)
WEEK 72		20	-0.24	5.95	-0.50	(-9.0, 20.3)	(-3.02, 2.55)
WEEK 84		19	-0.73	6.86	-1.00	(-10.0, 22.0)	(-4.04, 2.57)
WEEK 96		16	-0.77	7.52	-0.50	(-10.0, 20.8)	(-4.78, 3.24)
WEEK 108		2	2.33	1.65	2.33	(1.2, 3.5)	(-12.49, 17.16)
WEEK 120		13	-0.97	8.99	-1.00	(-18.0, 22.0)	(-6.41, 4.46)
WEEK 132		1	-2.33	-	-2.33	(-2.3, 22.3)	(-
WEEK 144		13	-0.51	8.60	0.00	(-14.0, 22.0)	(-5.71, 4.69)
WEEK 168		12	1.44	7.08	0.00	(-5.0, 19.7)	(-3.05, 5.94)
WEEK 192		9	0.33	2.96	0.00	(-5.0, 5.5)	(-1.94, 2.61)
WEEK 216		8	-1.94	1.97	-1.58	(-5.0, 0.0)	(-3.59, -0.29)
WEEK 240		6	-1.42	3.33	-1.08	(-6.0, 3.5)	(-4.92, 2.08)
WEEK 264		5	-0.63	3.25	0.00	(-4.0, 3.5)	(-4.67, 3.40)
WEEK 288		4	-0.04	2.70	0.67	(-3.8, 2.3)	(-4.34, 4.26)
WEEK 312		1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)	(-
WEEK 336		1	-1.17	-	-1.17	(-1.2, -1.2)	(-
WEEK 360		1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)	(-
WEEK 384		1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)	(-
TREATMENT COMP		32	-0.15	2.88	0.00	(-8.0, 5.7)	(-1.19, 0.89)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

Observed Value	Bosutinib (N=41)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	33	21.63	5.82	24.00	(8.2, 28.0)	(19.57, 23.69)
WEEK 4	31	20.28	5.28	22.00	(11.0, 28.0)	(18.34, 22.22)
WEEK 8	29	20.64	6.07	22.17	(1.2, 28.0)	(18.34, 22.95)
WEEK 12	21	21.36	4.78	22.00	(14.0, 28.0)	(19.18, 23.53)
WEEK 24	17	22.04	5.07	23.00	(9.0, 28.0)	(19.43, 24.64)
WEEK 36	15	22.38	5.49	24.50	(12.0, 28.0)	(19.34, 25.42)
WEEK 48	12	21.03	4.33	21.58	(14.0, 26.8)	(18.28, 23.78)
WEEK 60	12	20.20	4.99	21.00	(12.0, 27.0)	(17.03, 23.37)
WEEK 72	10	23.32	3.69	23.67	(18.0, 28.0)	(20.67, 25.96)
WEEK 84	11	21.95	4.48	21.00	(15.0, 28.0)	(18.94, 24.97)
WEEK 96	9	20.04	6.50	22.00	(12.8, 28.0)	(15.04, 25.03)
WEEK 108	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 120	8	19.88	7.26	20.50	(7.0, 28.0)	(13.81, 25.94)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	8	20.50	6.65	21.50	(11.0, 28.0)	(14.94, 26.06)
WEEK 168	8	24.08	3.22	25.33	(18.7, 28.0)	(21.39, 26.78)
WEEK 192	6	24.19	3.52	25.08	(19.0, 28.0)	(20.50, 27.88)
WEEK 216	5	22.60	2.86	24.50	(19.0, 25.0)	(19.05, 26.15)
WEEK 240	5	22.47	5.10	24.50	(15.0, 28.0)	(16.14, 28.79)
WEEK 264	3	23.89	5.23	25.67	(18.0, 28.0)	(10.89, 36.69)
WEEK 288	3	23.44	4.50	23.33	(19.0, 28.0)	(12.26, 34.63)
WEEK 312	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)	(- , -)
WEEK 336	1	25.00	-	25.00	(24.5, 24.5)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	21	20.68	4.98	22.17	(8.0, 27.0)	(18.41, 22.94)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

		Bosutinib (N=41)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		25	-1.17	4.78	0.00	(-12.0, 6.8)
WEEK 8		23	-0.52	4.79	0.00	(-17.0, 7.0)
WEEK 12		16	-0.86	4.58	0.00	(-2.59, 1.55)
WEEK 24		15	-1.32	5.63	0.00	(-3.30, 1.58)
WEEK 36		13	-1.31	5.52	0.00	(-4.44, 1.79)
WEEK 48		10	-3.48	5.41	-2.83	(-4.64, 2.03)
WEEK 60		10	-4.65	5.53	-5.17	(-7.35, 0.38)
WEEK 72		9	-0.91	4.32	0.00	(-8.60, -0.69)
WEEK 84		9	-2.31	5.36	0.00	(-4.23, 2.82)
WEEK 96		7	-3.29	5.64	0.00	(-6.44, 1.81)
WEEK 108		1	3.50	-	3.50	(-8.50, 1.93)
WEEK 120		1	-3.21	7.72	0.00	(-10.0, 3.0)
WEEK 132		0	-	-	-	(-10.36, 3.93)
WEEK 144		7	-1.50	6.09	0.00	(-7.13, 4.13)
WEEK 168		7	0.74	4.52	1.00	(-3.44, 4.92)
WEEK 192		6	0.94	2.66	0.58	(-1.84, 3.73)
WEEK 216		5	-1.10	1.60	0.00	(-3.08, 0.88)
WEEK 240		4	-2.04	2.83	-1.08	(-6.54, 2.86)
WEEK 264		3	-0.94	2.71	0.00	(-7.68, 5.79)
WEEK 288		2	0.67	0.94	0.67	(-7.80, 9.14)
WEEK 312		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 336		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 360		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 384		0	-	-	-	(- , -)
TREATMENT COMP		18	0.06	3.12	0.08	(-8.0, 5.7)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

Observed Value	Bosutinib (N=32)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	28	21.03	5.93	22.88	(6.0, 28.0)	(18.73, 23.33)
WEEK 4	19	22.79	4.78	24.00	(9.0, 28.0)	(20.49, 25.10)
WEEK 8	15	20.88	6.50	22.00	(7.0, 28.0)	(17.28, 24.48)
WEEK 12	20	21.73	5.40	23.17	(7.0, 28.0)	(19.20, 24.25)
WEEK 24	16	20.34	5.99	21.00	(8.8, 28.0)	(17.15, 23.53)
WEEK 36	13	21.61	4.34	23.80	(14.0, 26.8)	(18.98, 24.23)
WEEK 48	13	22.90	4.64	23.00	(12.8, 28.0)	(20.09, 25.70)
WEEK 60	11	20.96	5.93	22.00	(8.4, 28.0)	(16.98, 24.95)
WEEK 72	12	20.49	5.70	21.08	(7.0, 26.3)	(16.86, 24.11)
WEEK 84	11	20.03	6.53	20.00	(8.8, 28.0)	(15.64, 24.42)
WEEK 96	9	20.43	6.77	21.00	(7.0, 26.8)	(15.22, 25.63)
WEEK 108	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)	(- , -)
WEEK 120	6	19.67	7.79	20.50	(7.0, 28.0)	(11.49, 27.84)
WEEK 132	1	22.17	-	22.17	(22.2, 22.2)	(- , -)
WEEK 144	6	18.67	7.81	18.67	(7.0, 28.0)	(10.47, 26.86)
WEEK 168	5	18.93	8.59	20.00	(7.0, 28.0)	(8.26, 29.60)
WEEK 192	3	18.28	10.19	20.00	(7.0, 26.8)	(-7.04, 43.60)
WEEK 216	3	15.17	8.17	15.17	(7.0, 23.3)	(-5.12, 35.85)
WEEK 240	2	21.58	9.07	21.58	(15.2, 28.0)	(-59.95, 103.11)
WEEK 264	2	21.58	9.07	21.58	(15.2, 28.0)	(-59.95, 103.11)
WEEK 288	2	21.00	8.25	21.00	(15.2, 26.8)	(-53.12, 95.12)
WEEK 312	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 336	1	23.33	-	23.33	(23.3, 23.3)	(- , -)
WEEK 360	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)	(- , -)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	16	21.74	4.95	23.08	(11.7, 28.0)	(19.10, 24.38)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

		Bosutinib (N=32)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		17	1.80	6.34	0.00	(-4.0, 22.0)
WEEK 8		15	1.82	6.52	0.00	(-5.0, 22.0)
WEEK 12		19	0.76	6.42	0.00	(-9.0, 20.8)
WEEK 24		16	-0.32	7.16	-1.50	(-12.0, 22.0)
WEEK 36		11	2.04	5.70	1.00	(-4.0, 17.8)
WEEK 48		12	2.15	7.26	-0.50	(-3.5, 22.0)
WEEK 60		10	1.44	7.49	0.00	(-4.7, 22.0)
WEEK 72		11	0.31	7.19	-2.33	(-5.8, 20.3)
WEEK 84		10	0.69	7.98	-1.25	(-4.7, 22.0)
WEEK 96		9	1.19	8.51	0.00	(-8.2, 20.8)
WEEK 108		1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)
WEEK 120		6	1.64	10.35	-2.42	(-5.0, 22.0)
WEEK 132		1	-2.33	-	-2.33	(-2.3, -2.3)
WEEK 144		6	0.64	11.41	-1.33	(-11.7, 22.0)
WEEK 168		5	2.43	10.25	-1.00	(-5.0, 19.7)
WEEK 192		3	-0.89	3.75	0.00	(-5.0, 2.3)
WEEK 216		3	-3.33	1.96	-3.83	(-5.0, -1.2)
WEEK 240		2	-0.17	5.19	-0.17	(-3.8, 3.5)
WEEK 264		2	-0.17	5.19	-0.17	(-3.8, 3.5)
WEEK 288		2	-0.75	4.36	-0.75	(-3.8, 2.3)
WEEK 312		1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)
WEEK 336		1	-1.17	-	-1.17	(-1.2, -1.2)
WEEK 360		1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)
WEEK 384		1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)
TREATMENT COMP		14	-0.42	2.64	0.00	(-7.0, 3.2)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

Observed Value	Bosutinib (N=49)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range
SCREENING	44	20.33	5.81	21.50	(8.2, 28.0)
WEEK 4	30	20.35	5.68	21.58	(9.0, 28.0)
WEEK 8	28	19.69	5.29	19.00	(7.0, 28.0)
WEEK 12	26	19.87	4.89	20.50	(7.0, 28.0)
WEEK 24	20	19.03	5.70	20.00	(8.8, 28.0)
WEEK 36	17	20.34	4.74	21.00	(12.0, 26.8)
WEEK 48	15	21.80	4.65	22.00	(12.8, 28.0)
WEEK 60	14	19.53	5.63	20.50	(8.4, 28.0)
WEEK 72	14	20.70	5.41	22.58	(7.0, 28.0)
WEEK 84	13	20.38	6.21	20.00	(8.8, 28.0)
WEEK 96	12	18.92	6.77	20.42	(7.0, 26.8)
WEEK 108	2	26.83	1.65	26.83	(25.7, 28.0)
WEEK 120	9	19.33	6.80	20.00	(7.0, 26.8)
WEEK 132	1	22.17	-	22.17	(22.2, 22.2)
WEEK 144	9	20.33	6.30	21.00	(7.0, 28.0)
WEEK 168	9	20.81	7.04	20.00	(7.0, 28.0)
WEEK 192	7	20.71	6.68	21.00	(7.0, 26.8)
WEEK 216	6	18.17	6.40	19.50	(7.0, 24.5)
WEEK 240	5	20.50	5.73	19.83	(15.0, 28.0)
WEEK 264	4	21.71	6.10	21.83	(15.2, 28.0)
WEEK 288	3	21.78	5.99	23.33	(15.2, 26.8)
WEEK 312	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)
WEEK 336	1	23.33	-	23.33	(23.3, 23.3)
WEEK 360	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)
TREATMENT COMP	24	20.77	5.08	21.08	(10.0, 28.0)
					(18.56, 22.09)
					(18.22, 22.47)
					(17.64, 21.74)
					(17.90, 21.85)
					(16.36, 21.70)
					(17.90, 22.78)
					(19.23, 24.37)
					(16.28, 22.78)
					(17.58, 23.82)
					(16.63, 24.13)
					(14.62, 23.22)
					(12.01, 41.66)
					(14.11, 24.56)
					(- , -)
					(15.49, 25.18)
					(15.40, 26.23)
					(14.54, 26.89)
					(11.45, 24.88)
					(13.38, 27.82)
					(11.99, 31.92)
					(6.91, 36.65)
					(- , -)
					(- , -)
					(- , -)
					(- , -)
					(18.62, 22.91)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

		Bosutinib (N=49)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		29	-0.06	4.55	0.00	(-10.0, 11.0)
WEEK 8		27	0.18	3.31	0.00	(-5.0, 7.0)
WEEK 12		25	-0.71	3.94	-0.33	(-2.34, 0.91)
WEEK 24		20	-1.97	4.98	-1.00	(-14.0, 6.8)
WEEK 36		16	0.11	3.75	1.00	(-9.0, 5.0)
WEEK 48		14	0.21	3.89	0.00	(-5.0, 11.0)
WEEK 60		13	-1.58	3.51	0.00	(-9.0, 2.0)
WEEK 72		14	-0.30	2.94	0.00	(-5.0, 4.0)
WEEK 84		13	-0.62	3.58	0.00	(-6.0, 7.0)
WEEK 96		12	-2.00	5.30	-0.58	(-10.0, 5.8)
WEEK 108		2	2.33	1.65	2.33	(1.2, 3.5)
WEEK 120		9	-1.33	4.13	-1.00	(-6.8, 3.0)
WEEK 132		1	-2.33	-	-2.33	(-2.3, -2.3)
WEEK 144		9	-0.33	3.06	0.00	(-5.0, 3.5)
WEEK 168		9	0.15	4.56	-1.00	(-5.0, 9.0)
WEEK 192		7	0.14	3.34	0.00	(-5.0, 5.5)
WEEK 216		6	-2.00	2.05	-1.58	(-6.0, 0.0)
WEEK 240		5	-1.70	3.65	-2.17	(-6.0, 3.5)
WEEK 264		4	-0.79	3.73	-1.33	(-4.0, 3.5)
WEEK 288		3	-0.06	3.31	1.33	(-3.8, 2.3)
WEEK 312		1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)
WEEK 336		1	-1.17	-	-1.17	(-1.2, -1.2)
WEEK 360		1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)
WEEK 384		1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)
TREATMENT COMP		24	0.67	2.21	0.75	(-2.7, 5.7)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

Observed Value	Bosutinib (N=24)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	17	24.00	5.13	25.00	(6.0, 28.0)	(21.37, 26.64)
WEEK 4	20	22.57	4.14	23.33	(14.0, 28.0)	(20.63, 24.51)
WEEK 8	16	22.53	7.24	24.25	(1.2, 28.0)	(18.67, 26.39)
WEEK 12	15	24.42	3.94	25.67	(15.2, 28.0)	(22.24, 26.60)
WEEK 24	13	24.58	3.05	24.50	(17.5, 28.0)	(22.73, 26.42)
WEEK 36	11	24.61	4.13	25.67	(13.0, 28.0)	(21.84, 27.38)
WEEK 48	10	22.30	4.51	23.75	(14.0, 28.0)	(19.08, 25.52)
WEEK 60	9	22.17	4.72	23.00	(12.8, 28.0)	(18.54, 25.79)
WEEK 72	8	23.65	3.79	25.13	(19.0, 28.0)	(20.48, 26.81)
WEEK 84	9	21.87	4.67	21.00	(15.0, 28.0)	(18.29, 25.46)
WEEK 96	6	22.86	5.28	24.83	(15.2, 28.0)	(17.32, 28.40)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	5	20.60	8.62	21.00	(7.0, 28.0)	(9.90, 31.30)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	5	18.60	8.65	14.00	(11.0, 28.0)	(7.86, 29.34)
WEEK 168	4	25.00	1.19	25.33	(23.3, 26.0)	(23.11, 26.89)
WEEK 192	2	27.50	0.71	27.50	(27.0, 28.0)	(21.15, 33.85)
WEEK 216	2	24.75	0.35	24.75	(24.5, 25.0)	(21.57, 27.93)
WEEK 240	2	26.50	2.12	26.50	(25.0, 28.0)	(7.44, 45.56)
WEEK 264	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 288	2	23.50	6.36	23.50	(19.0, 28.0)	(-33.68, 80.68)
WEEK 312	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)	(- , -)
WEEK 336	1	24.50	-	24.50	(24.5, 24.5)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	13	21.82	4.75	23.00	(8.0, 26.0)	(18.95, 24.69)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Age – Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

Change from Baseline	Bosutinib (N=24)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	13	0.24	7.65	0.00	(-12.0, 22.0)	(-4.38, 4.87)
WEEK 8	11	0.95	9.27	0.00	(-17.0, 22.0)	(-5.27, 7.18)
WEEK 12	10	1.85	8.56	2.33	(-12.8, 20.8)	(-4.28, 7.98)
WEEK 24	11	1.32	8.19	0.00	(-10.5, 22.0)	(-4.19, 6.82)
WEEK 36	8	0.45	8.83	0.00	(-15.0, 17.8)	(-6.93, 7.83)
WEEK 48	8	-1.50	10.72	-2.33	(-14.0, 22.0)	(-10.46, 7.46)
WEEK 60	7	-1.64	11.67	-4.67	(-15.2, 22.0)	(-12.44, 9.15)
WEEK 72	6	-0.10	10.59	-2.92	(-9.0, 20.3)	(-11.21, 11.02)
WEEK 84	6	-0.97	11.76	-4.83	(-10.0, 22.0)	(-13.32, 11.37)
WEEK 96	4	2.92	12.49	-0.50	(-8.2, 20.8)	(-16.95, 22.78)
WEEK 108	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 120	4	-0.17	16.63	-2.33	(-18.0, 22.0)	(-26.63, 26.30)
WEEK 132	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 144	4	-0.92	16.46	-5.83	(-14.0, 22.0)	(-27.11, 25.27)
WEEK 168	3	5.33	12.73	1.00	(-4.7, 19.7)	(-26.30, 36.96)
WEEK 192	2	1.00	1.41	1.00	(0.0, 2.0)	(-11.71, 13.71)
WEEK 216	2	-1.75	2.47	-1.75	(-3.5, 0.0)	(-23.99, 20.49)
WEEK 240	1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)	(-
WEEK 264	1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)	(-
WEEK 288	1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)	(-
WEEK 312	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 336	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 360	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 384	0	-	-	-	(-	(-
TREATMENT COMP	8	-2.60	3.40	-1.50	(-8.0, 1.2)	(-5.45, 0.24)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

Observed Value	Bosutinib (N=52)				
	n	Mean	Std Dev	Median	95% CI
SCREENING	44	21.89	6.00	24.25	(6.0, 28.0)
WEEK 4	33	22.33	4.64	24.00	(12.8, 28.0)
WEEK 8	28	21.63	6.07	23.33	(1.2, 28.0)
WEEK 12	27	22.86	4.50	24.50	(14.0, 28.0)
WEEK 24	21	23.09	3.99	23.80	(13.0, 28.0)
WEEK 36	18	24.27	4.04	24.75	(12.0, 28.0)
WEEK 48	16	22.94	4.15	23.75	(15.2, 28.0)
WEEK 60	14	22.36	4.30	23.00	(12.0, 28.0)
WEEK 72	14	23.52	3.84	24.50	(16.3, 28.0)
WEEK 84	15	22.97	4.44	24.00	(15.0, 28.0)
WEEK 96	12	22.38	5.75	24.83	(12.8, 28.0)
WEEK 108	2	26.83	1.65	26.83	(25.7, 28.0)
WEEK 120	9	20.76	7.38	21.00	(7.0, 28.0)
WEEK 132	1	22.17	-	22.17	(22.2, 22.2)
WEEK 144	9	20.00	7.31	17.00	(11.0, 28.0)
WEEK 168	8	23.46	4.48	25.33	(14.0, 28.0)
WEEK 192	5	25.30	3.62	26.83	(19.0, 28.0)
WEEK 216	5	22.50	4.14	24.50	(15.2, 28.0)
WEEK 240	6	22.61	6.01	24.75	(15.0, 28.0)
WEEK 264	4	24.21	6.13	26.83	(15.2, 28.0)
WEEK 288	4	22.25	6.19	22.92	(15.2, 28.0)
WEEK 312	2	26.50	2.12	26.50	(25.0, 28.0)
WEEK 336	2	23.92	0.82	23.92	(23.3, 24.5)
WEEK 360	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)
TREATMENT COMP	25	21.34	4.93	22.17	(8.0, 28.0)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

Change from Baseline	Bosutinib (N=52)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	26	0.99	5.48	0.50	(-7.5, 22.0)	(-1.22, 3.20)
WEEK 8	22	1.65	5.47	1.00	(-5.0, 22.0)	(-0.78, 4.07)
WEEK 12	21	0.65	5.82	0.00	(-9.0, 20.8)	(-2.00, 3.30)
WEEK 24	19	0.29	6.85	0.00	(-12.0, 22.0)	(-3.01, 3.59)
WEEK 36	15	1.39	5.42	0.00	(-9.0, 17.8)	(-1.61, 4.39)
WEEK 48	14	-0.14	7.18	-0.83	(-8.8, 22.0)	(-4.29, 4.00)
WEEK 60	12	-0.33	7.93	-0.50	(-9.0, 22.0)	(-5.37, 4.71)
WEEK 72	12	0.47	6.91	-1.17	(-6.0, 20.3)	(-3.92, 4.85)
WEEK 84	12	0.65	8.05	0.00	(-10.0, 22.0)	(-4.46, 5.77)
WEEK 96	10	0.30	8.20	-0.50	(-8.2, 20.8)	(-5.57, 6.17)
WEEK 108	2	2.33	1.65	2.33	(1.2, 3.5)	(1.76, 17.16)
WEEK 120	8	-0.73	11.26	-1.92	(-18.0, 22.0)	(-10.14, 8.68)
WEEK 132	1	-2.33	-	-2.33	(-2.3, -2.3)	(- , -)
WEEK 144	8	-0.71	11.01	-1.33	(-14.0, 22.0)	(-9.91, 8.50)
WEEK 168	7	2.10	8.35	1.00	(-5.0, 19.7)	(-5.63, 9.82)
WEEK 192	5	0.70	1.76	1.17	(-2.0, 2.3)	(-1.48, 2.88)
WEEK 216	5	-1.70	1.86	-1.17	(-3.8, 0.0)	(-4.01, 0.61)
WEEK 240	5	-1.27	3.71	0.00	(-6.0, 3.5)	(-5.87, 3.33)
WEEK 264	4	0.21	3.06	0.58	(-3.8, 3.5)	(-4.66, 5.06)
WEEK 288	3	-0.50	3.11	0.00	(-3.8, 2.3)	(-8.23, 7.23)
WEEK 312	1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)	(- , -)
WEEK 336	1	-1.17	-	-1.17	(-1.2, -1.2)	(- , -)
WEEK 360	1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)	(- , -)
WEEK 384	1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)	(- , -)
TREATMENT COMP	21	0.08	2.89	0.00	(-7.0, 5.7)	(-1.23, 1.40)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

Observed Value	Bosutinib (N=14)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	12	19.85	5.18	20.00	(12.0, 28.0)	(16.56, 23.14)
WEEK 4	12	20.04	6.08	22.08	(9.0, 27.0)	(16.18, 23.91)
WEEK 8	11	21.29	5.89	22.00	(7.0, 28.0)	(17.33, 25.25)
WEEK 12	9	19.70	5.92	20.00	(7.0, 28.0)	(15.16, 24.25)
WEEK 24	8	19.36	6.53	20.00	(8.8, 28.0)	(13.90, 24.83)
WEEK 36	6	18.83	2.93	19.50	(14.0, 22.0)	(15.76, 21.90)
WEEK 48	5	23.20	3.27	22.00	(20.0, 28.0)	(19.14, 27.26)
WEEK 60	5	19.88	7.13	21.00	(8.4, 28.0)	(11.02, 28.74)
WEEK 72	4	16.75	6.95	18.50	(7.0, 23.0)	(5.70, 27.80)
WEEK 84	3	15.92	6.23	19.00	(8.8, 20.0)	(0.45, 31.38)
WEEK 96	3	16.67	8.39	21.00	(7.0, 22.0)	(-4.17, 37.50)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	3	16.33	8.14	20.00	(7.0, 22.0)	(-3.90, 36.57)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	3	16.67	8.39	21.00	(7.0, 22.0)	(-4.17, 37.50)
WEEK 168	3	18.33	10.60	20.00	(7.0, 28.0)	(-8.00, 44.66)
WEEK 192	3	17.50	9.26	21.00	(7.0, 24.5)	(-5.50, 40.50)
WEEK 216	2	13.00	8.49	13.00	(7.0, 19.0)	(-63.24, 89.24)
WEEK 240	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	8	21.15	5.00	21.42	(14.0, 28.0)	(16.96, 25.33)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

		Bosutinib (N=14)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		12	0.19	4.70	-0.50	(-8.0, 11.0)
WEEK 8		11	0.73	3.52	0.00	(-2.79, 3.18)
WEEK 12		9	-0.04	4.02	-1.00	(-1.63, 3.09)
WEEK 24		8	-0.47	3.38	-1.50	(-3.13, 3.05)
WEEK 36		5	1.00	3.24	1.00	(-3.30, 2.36)
WEEK 48		4	3.25	5.32	1.50	(-3.02, 5.02)
WEEK 60		4	-0.40	2.47	0.00	(-5.21, 11.71)
WEEK 72		4	-1.50	4.04	-2.50	(-4.33, 3.53)
WEEK 84		3	-1.42	1.66	-1.00	(-7.92, 4.93)
WEEK 96		3	-0.67	4.04	0.00	(-5.55, 2.72)
WEEK 108		0	-	-	-	(-10.71, 9.37)
WEEK 120		3	-1.00	4.00	-1.00	(- , -)
WEEK 132		0	-	-	-	(-10.94, 8.94)
WEEK 144		3	-0.67	4.04	0.00	(- , -)
WEEK 168		3	1.00	7.21	-1.00	(-10.71, 9.37)
WEEK 192		3	0.17	5.25	0.00	(-16.91, 18.91)
WEEK 216		2	-2.50	3.54	-2.50	(-12.88, 13.21)
WEEK 240		0	-	-	-	(-34.27, 29.27)
WEEK 264		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 288		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 312		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 336		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 360		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 384		0	-	-	-	(- , -)
TREATMENT COMP		8	0.46	1.66	0.25	(-2.0, 3.2)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

Observed Value	Bosutinib (N=7)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	5	20.20	6.10	22.00	(14.0, 28.0)	(12.63, 27.77)
WEEK 4	5	16.90	4.34	16.00	(13.0, 24.0)	(11.52, 22.28)
WEEK 8	5	14.43	3.81	14.00	(10.5, 18.7)	(9.70, 19.17)
WEEK 12	5	17.67	3.67	16.00	(14.0, 22.2)	(13.11, 22.22)
WEEK 24	4	15.08	5.91	14.58	(9.0, 22.2)	(5.68, 24.48)
WEEK 36	4	16.67	4.66	15.17	(13.0, 23.3)	(9.25, 24.08)
WEEK 48	4	16.75	4.23	16.00	(12.8, 22.2)	(10.01, 23.49)
WEEK 60	4	15.13	2.52	14.50	(12.8, 18.7)	(11.11, 19.14)
WEEK 72	4	20.67	3.64	21.17	(16.3, 24.0)	(14.87, 26.46)
WEEK 84	4	17.38	5.95	18.42	(9.3, 23.3)	(7.90, 26.85)
WEEK 96	3	15.22	3.99	13.00	(12.8, 19.8)	(5.30, 25.14)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	2	20.58	7.66	20.58	(15.2, 26.0)	(-48.24, 89.41)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	23.00	2.83	23.00	(21.0, 25.0)	(-2.41, 48.41)
WEEK 168	2	22.33	5.19	22.33	(18.7, 26.0)	(-24.26, 68.92)
WEEK 192	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 216	1	20.00	-	20.00	(20.0, 20.0)	(- , -)
WEEK 240	1	19.83	-	19.83	(19.8, 19.8)	(- , -)
WEEK 264	1	18.00	-	18.00	(18.0, 18.0)	(- , -)
WEEK 288	1	23.33	-	23.33	(23.3, 23.3)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	4	19.88	5.95	21.08	(11.7, 25.7)	(10.41, 29.34)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

Change from Baseline	Bosutinib (N=7)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range
WEEK 4	4	-6.63	5.44	-7.25	(-12.0, 0.0)
WEEK 8	5	-5.77	6.54	-3.50	(-17.0, 0.0)
WEEK 12	5	-2.53	7.59	0.00	(-12.8, 7.0)
WEEK 24	4	-6.67	6.68	-6.42	(-14.0, 0.2)
WEEK 36	4	-5.08	7.48	-3.33	(-15.0, 1.3)
WEEK 48	4	-5.00	6.39	-3.08	(-14.0, 0.2)
WEEK 60	4	-6.63	6.57	-5.67	(-15.2, 0.0)
WEEK 72	4	-1.08	5.31	1.17	(-9.0, 2.3)
WEEK 84	4	-4.38	4.07	-5.33	(-8.2, 1.3)
WEEK 96	3	-4.44	8.91	-9.17	(-10.0, 5.8)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 120	2	-1.92	6.95	-1.92	(-6.8, 3.0)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 144	2	0.50	2.12	0.50	(-1.0, 2.0)
WEEK 168	2	-0.17	4.48	-0.17	(-3.3, 3.0)
WEEK 192	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)
WEEK 216	1	-2.00	-	-2.00	(-2.0, -2.0)
WEEK 240	1	-2.17	-	-2.17	(-2.2, -2.2)
WEEK 264	1	-4.00	-	-4.00	(-4.0, -4.0)
WEEK 288	1	1.33	-	1.33	(1.3, 1.3)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)
TREATMENT COMP	3	-3.39	4.18	-2.33	(-8.0, 0.2)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING						
WEEK 4	11	23.52	4.01	24.50	(14.0, 28.0)	(20.82, 26.21)
WEEK 8	12	21.85	5.33	23.67	(11.0, 28.0)	(18.46, 25.23)
WEEK 12	12	22.72	4.01	23.08	(17.0, 28.0)	(20.18, 25.27)
WEEK 24	10	22.00	4.60	22.75	(16.0, 28.0)	(18.71, 25.29)
WEEK 36	9	20.72	6.22	23.00	(9.0, 28.0)	(15.94, 25.50)
WEEK 48	9	22.89	4.07	24.00	(16.3, 28.0)	(19.76, 26.02)
WEEK 60	10	22.48	3.83	23.00	(15.2, 28.0)	(19.75, 25.22)
WEEK 72	8	22.75	4.03	23.00	(15.0, 28.0)	(19.38, 26.12)
WEEK 84	5	24.80	1.92	24.00	(23.0, 28.0)	(22.41, 27.19)
WEEK 96	6	21.33	4.03	20.00	(17.0, 28.0)	(17.10, 25.57)
WEEK 108	5	20.43	6.23	22.00	(13.0, 28.0)	(12.69, 28.17)
WEEK 120	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 132	4	23.75	4.03	24.00	(19.0, 28.0)	(17.34, 30.16)
WEEK 144	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 168	4	21.75	6.95	23.50	(12.0, 28.0)	(10.70, 32.80)
WEEK 192	4	25.58	1.95	25.50	(23.3, 28.0)	(22.48, 28.69)
WEEK 216	2	26.25	2.47	26.25	(24.5, 28.0)	(4.01, 48.49)
WEEK 240	2	21.75	3.89	21.75	(19.0, 24.5)	(-13.19, 56.69)
WEEK 264	2	26.50	2.12	26.50	(25.0, 28.0)	(7.44, 45.56)
WEEK 288	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 312	2	23.50	6.36	23.50	(19.0, 28.0)	(-33.68, 80.68)
WEEK 336	1	25.00	-	25.00	(25.0, 25.0)	(- , -)
WEEK 360	1	24.50	-	24.50	(24.5, 24.5)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	7	22.17	6.59	24.00	(8.0, 28.0)	(16.07, 28.26)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

		Bosutinib (N=15)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		10	-1.35	5.56	-1.08	(-10.0, 11.0)
WEEK 8		10	-0.60	2.74	-1.00	(-5.0, 5.0)
WEEK 12		8	-0.77	3.89	-1.00	(-7.0, 6.0)
WEEK 24		8	-2.33	4.86	-0.50	(-14.0, 1.0)
WEEK 36		7	0.05	3.45	0.00	(-6.7, 5.0)
WEEK 48		8	-0.92	6.23	-0.33	(-8.8, 11.0)
WEEK 60		6	-1.94	4.43	0.00	(-8.0, 2.0)
WEEK 72		5	1.40	1.67	1.00	(0.0, 4.0)
WEEK 84		5	-2.00	3.24	0.00	(-6.0, 1.0)
WEEK 96		4	-1.50	5.80	0.50	(-10.0, 3.0)
WEEK 108		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 120		3	2.00	1.73	3.00	(0.0, 3.0)
WEEK 132		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 144		3	1.67	1.53	2.00	(0.0, 3.0)
WEEK 168		3	2.44	6.85	3.00	(-4.7, 9.0)
WEEK 192		2	2.75	3.89	2.75	(0.0, 5.5)
WEEK 216		2	-1.75	2.47	-1.75	(-3.5, 0.0)
WEEK 240		1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)
WEEK 264		1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)
WEEK 288		1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)
WEEK 312		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 336		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 360		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 384		0	-	-	-	(- , -)
TREATMENT COMP		5	0.23	0.88	0.00	(-1.0, 1.2)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	22	20.21	5.92	21.50	(6.0, 28.0)	(17.58, 22.83)
WEEK 4	20	20.38	5.25	21.50	(9.0, 28.0)	(17.92, 22.83)
WEEK 8	19	19.50	7.12	21.00	(1.2, 28.0)	(16.07, 22.93)
WEEK 12	20	21.08	5.41	22.08	(7.0, 28.0)	(18.54, 23.61)
WEEK 24	16	20.08	5.07	21.00	(8.8, 28.0)	(17.37, 22.78)
WEEK 36	10	20.06	4.95	22.67	(13.0, 25.0)	(16.52, 23.61)
WEEK 48	10	20.53	4.98	21.50	(12.8, 28.0)	(16.97, 24.09)
WEEK 60	11	19.10	5.71	20.00	(8.4, 28.0)	(15.26, 22.93)
WEEK 72	11	19.20	5.71	19.83	(7.0, 26.3)	(15.71, 22.69)
WEEK 84	10	19.33	6.24	19.92	(8.8, 28.0)	(14.86, 23.79)
WEEK 96	8	18.23	6.89	18.67	(7.0, 26.8)	(12.47, 23.99)
WEEK 108	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)	(- , -)
WEEK 120	7	19.02	7.31	20.00	(7.0, 28.0)	(12.26, 25.79)
WEEK 132	1	22.17	-	22.17	(22.2, 22.2)	(- , -)
WEEK 144	7	19.00	7.18	21.00	(7.0, 28.0)	(12.36, 25.64)
WEEK 168	6	18.89	7.69	19.33	(7.0, 28.0)	(10.82, 26.96)
WEEK 192	4	18.96	8.43	21.00	(7.0, 26.8)	(5.54, 32.38)
WEEK 216	4	16.38	7.09	17.58	(7.0, 23.3)	(5.09, 27.66)
WEEK 240	3	21.00	6.50	19.83	(15.2, 28.0)	(4.86, 37.14)
WEEK 264	3	20.39	6.74	18.00	(15.2, 28.0)	(3.64, 37.14)
WEEK 288	3	21.78	5.99	23.33	(15.2, 28.0)	(6.91, 36.65)
WEEK 312	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 336	1	23.33	-	23.33	(23.3, 23.3)	(- , -)
WEEK 360	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)	(- , -)
WEEK 384	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	18	20.23	4.84	21.08	(10.0, 27.0)	(17.82, 22.64)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Change from Baseline	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	17	1.03	6.87	1.00	(-12.0, 22.0)	(-2.50, 4.56)
WEEK 8	17	0.96	7.66	0.00	(-17.0, 22.0)	(-2.98, 4.90)
WEEK 12	19	0.69	6.56	0.00	(-12.8, 20.8)	(-2.47, 3.85)
WEEK 24	16	-0.54	7.65	-1.50	(-12.0, 22.0)	(-4.61, 3.54)
WEEK 36	10	0.91	8.00	1.17	(-15.0, 17.8)	(-4.81, 6.64)
WEEK 48	10	0.22	8.87	-1.00	(-14.0, 22.0)	(-6.13, 6.56)
WEEK 60	11	-0.46	8.74	-1.00	(-15.2, 22.0)	(-6.33, 5.41)
WEEK 72	11	-0.36	7.68	-2.33	(-9.0, 20.3)	(-5.51, 4.80)
WEEK 84	10	-0.09	8.47	-2.38	(-8.2, 22.0)	(-6.15, 5.96)
WEEK 96	8	0.21	9.81	-2.50	(-9.2, 20.8)	(-7.99, 8.41)
WEEK 108	1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)	(- , -)
WEEK 120	7	0.43	9.98	-3.83	(-6.8, 22.0)	(-8.80, 9.66)
WEEK 132	1	-2.33	-	-2.33	(-2.3, -2.3)	(- , -)
WEEK 144	7	0.40	10.44	-1.00	(-11.7, 22.0)	(-9.25, 10.06)
WEEK 168	6	1.47	9.47	-2.17	(-5.0, 19.7)	(-8.46, 11.41)
WEEK 192	4	-0.92	3.06	-0.50	(-5.0, 2.3)	(-5.79, 3.95)
WEEK 216	4	-3.00	1.74	-2.92	(-5.0, -1.2)	(-5.76, -0.24)
WEEK 240	3	-0.83	3.84	-2.17	(-3.8, 3.5)	(-10.38, 8.72)
WEEK 264	3	-1.44	4.28	-3.83	(-4.0, 3.5)	(-12.06, 9.19)
WEEK 288	3	-0.06	3.31	1.33	(-3.8, 2.3)	(-8.28, 8.17)
WEEK 312	1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)	(- , -)
WEEK 336	1	-1.17	-	-1.17	(-1.2, -1.2)	(- , -)
WEEK 360	1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)	(- , -)
WEEK 384	1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)	(- , -)
TREATMENT COMP	16	-0.61	3.18	0.33	(-8.0, 3.2)	(-2.31, 1.08)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	13	22.74	5.93	25.00	(12.0, 28.0)	(19.15, 26.32)
WEEK 4	11	22.36	5.75	25.00	(12.0, 28.0)	(18.50, 26.22)
WEEK 8	5	24.52	5.37	26.60	(15.0, 28.0)	(17.85, 31.19)
WEEK 12	6	24.31	4.05	24.75	(17.0, 28.0)	(20.05, 28.56)
WEEK 24	5	26.53	1.74	26.83	(23.8, 28.0)	(24.36, 28.69)
WEEK 36	6	26.24	0.93	26.54	(24.5, 27.0)	(25.26, 27.22)
WEEK 48	3	26.44	1.78	26.83	(24.5, 28.0)	(22.02, 30.87)
WEEK 60	2	21.60	5.09	21.60	(18.0, 25.2)	(-24.14, 67.34)
WEEK 72	4	24.73	3.95	25.96	(19.0, 28.0)	(18.45, 31.01)
WEEK 84	4	21.43	5.90	21.35	(15.0, 28.0)	(12.04, 30.81)
WEEK 96	3	25.89	1.64	26.83	(24.0, 26.8)	(21.83, 29.95)
WEEK 108	1	28.00	-	28.00	(28.0, 28.0)	(- , -)
WEEK 120	2	16.92	14.02	16.92	(7.0, 26.8)	(-109.1, 142.92)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	19.50	12.02	19.50	(11.0, 28.0)	(-88.50, 127.50)
WEEK 168	2	25.83	0.24	25.83	(25.7, 26.0)	(23.72, 27.95)
WEEK 192	2	26.33	0.94	26.33	(25.7, 27.0)	(17.86, 34.80)
WEEK 216	2	24.75	0.35	24.75	(24.5, 25.0)	(21.57, 27.93)
WEEK 240	1	24.50	-	24.50	(24.5, 24.5)	(- , -)
WEEK 264	1	25.67	-	25.67	(25.7, 25.7)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	23.39	5.14	25.67	(14.0, 28.0)	(17.99, 28.79)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

CML-Phase: AP	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	9	-1.04	3.20	-1.00	(-7.5, 3.0)	(-3.50, 1.42)
WEEK 8	4	0.86	1.99	1.55	(-2.0, 2.3)	(-2.31, 4.03)
WEEK 12	4	-0.58	3.82	-0.33	(-4.7, 3.0)	(-6.67, 5.50)
WEEK 24	5	0.69	2.96	2.33	(-4.2, 3.0)	(-2.99, 4.37)
WEEK 36	5	0.40	1.69	0.00	(-1.2, 2.3)	(-1.69, 2.49)
WEEK 48	3	0.39	1.78	0.00	(-1.2, 2.3)	(-4.04, 4.82)
WEEK 60	2	-3.15	5.44	-3.15	(-7.0, 0.7)	(-52.07, 45.77)
WEEK 72	3	-1.61	4.79	-2.33	(-6.0, 3.5)	(-13.51, 10.29)
WEEK 84	3	-3.33	5.77	0.00	(-10.0, 0.0)	(-17.66, 11.01)
WEEK 96	3	0.06	1.97	-1.00	(-1.2, 2.3)	(-4.85, 4.96)
WEEK 108	1	3.50	-	3.50	(3.5, 3.5)	(-)
WEEK 120	2	-7.83	14.38	-7.83	(-18.0, 2.3)	(-137.0, 121.35)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	2	-5.25	12.37	-5.25	(-14.0, 3.5)	(-116.4, 105.93)
WEEK 168	2	1.08	0.12	1.08	(1.0, 1.2)	(0.02, 2.14)
WEEK 192	2	1.58	0.59	1.58	(1.2, 2.0)	(-3.71, 6.88)
WEEK 216	2	0.00	0.00	0.00	(0.0, 0.0)	(-)
WEEK 240	1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)	(-)
WEEK 264	1	1.17	-	1.17	(1.2, 1.2)	(-)
WEEK 288	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 312	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP	5	0.17	1.63	0.00	(-2.3, 2.0)	(-1.86, 2.19)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=17)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	15	20.24	6.52	23.00	(8.2, 28.0)	(16.64, 23.85)
WEEK 4	7	20.89	4.51	22.00	(12.8, 27.0)	(16.71, 25.06)
WEEK 8	8	18.26	5.64	18.25	(10.5, 27.0)	(13.55, 22.98)
WEEK 12	5	19.13	5.06	21.00	(14.0, 25.7)	(12.85, 25.41)
WEEK 24	3	19.89	6.92	19.83	(13.0, 26.8)	(2.71, 37.07)
WEEK 36	3	17.50	6.38	16.00	(12.0, 24.5)	(1.64, 33.36)
WEEK 48	2	20.25	6.01	20.25	(16.0, 24.5)	(-33.75, 74.25)
WEEK 60	2	18.83	9.66	18.83	(12.0, 25.7)	(-67.99, 105.66)
WEEK 72	2	22.42	6.25	22.42	(18.0, 26.8)	(-33.70, 78.54)
WEEK 84	2	27.42	0.82	27.42	(26.8, 28.0)	(20.00, 34.83)
WEEK 96	2	19.25	9.07	19.25	(12.8, 25.7)	(-62.28, 100.78)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	1	15.00	-	15.00	(15.0, 15.0)	(- , -)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	1	17.00	-	17.00	(17.0, 17.0)	(- , -)
WEEK 168	1	20.00	-	20.00	(20.0, 20.0)	(- , -)
WEEK 192	1	19.00	-	19.00	(19.0, 19.0)	(- , -)
WEEK 216	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 240	1	15.00	-	15.00	(15.0, 15.0)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	20.41	2.26	19.80	(18.0, 24.0)	(18.03, 22.78)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.3.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Social Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

CML-Phase: BP	Bosutinib (N=17)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	6	1.14	4.77	2.42	(-6.0, 6.8)	(-3.86, 6.15)
WEEK 8	7	0.23	4.37	1.00	(-5.0, 5.6)	(-3.81, 4.27)
WEEK 12	4	-1.00	6.73	-1.00	(-9.0, 7.0)	(-11.71, 9.71)
WEEK 24	2	-0.58	10.49	-0.58	(-8.0, 6.8)	(-94.82, 93.65)
WEEK 36	2	-3.00	8.49	-3.00	(-9.0, 3.0)	(-79.24, 73.24)
WEEK 48	1	-5.00	-	-5.00	(-5.0, -)	(-)
WEEK 60	1	-9.00	-	-9.00	(-9.0, -9.0)	(-)
WEEK 72	1	-3.00	-	-3.00	(-3.0, -3.0)	(-)
WEEK 84	1	7.00	-	7.00	(7.0, 7.0)	(-)
WEEK 96	1	-8.17	-	-8.17	(-8.2, -8.2)	(-)
WEEK 108	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 120	1	-6.00	-	-6.00	(-6.0, -6.0)	(-)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	1	-4.00	-	-4.00	(-4.0, -4.0)	(-)
WEEK 168	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(-)
WEEK 192	1	-2.00	-	-2.00	(-2.0, -2.0)	(-)
WEEK 216	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 240	1	-6.00	-	-6.00	(-6.0, -6.0)	(-)
WEEK 264	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 288	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 312	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP	6	0.52	4.10	-1.08	(-4.0, 5.7)	(-3.79, 4.82)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being – Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=73)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	60	16.96	4.78	18.00	(4.0, 24.0)	(15.72, 18.20)
WEEK 4	50	18.79	3.99	20.00	(6.0, 24.0)	(17.66, 19.93)
WEEK 8	44	19.48	3.23	20.00	(8.0, 24.0)	(18.50, 20.46)
WEEK 12	41	19.76	2.87	20.00	(8.0, 24.0)	(18.85, 20.66)
WEEK 24	34	18.65	3.41	19.10	(10.0, 24.0)	(17.46, 19.84)
WEEK 36	29	20.22	2.41	20.00	(14.0, 24.0)	(19.31, 21.14)
WEEK 48	26	18.85	4.37	20.00	(4.0, 24.0)	(17.08, 20.61)
WEEK 60	23	18.65	3.65	19.00	(7.0, 23.0)	(17.07, 20.23)
WEEK 72	22	19.45	3.95	20.00	(7.0, 24.0)	(17.70, 21.21)
WEEK 84	22	18.14	3.77	19.00	(9.0, 23.0)	(16.46, 19.81)
WEEK 96	18	19.89	4.10	20.50	(7.0, 24.0)	(17.85, 21.93)
WEEK 108	2	22.50	2.12	22.50	(21.0, 24.0)	(3.44, 41.56)
WEEK 120	14	19.57	4.50	20.50	(7.0, 24.0)	(16.97, 22.17)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	13	18.20	4.58	20.00	(9.0, 23.0)	(15.43, 20.97)
WEEK 168	13	19.35	5.28	20.00	(5.0, 24.0)	(16.17, 22.54)
WEEK 192	9	18.22	5.19	21.00	(7.0, 23.0)	(14.23, 22.21)
WEEK 216	8	18.28	5.34	20.10	(7.0, 24.0)	(13.81, 22.74)
WEEK 240	7	18.29	5.91	21.00	(7.0, 24.0)	(12.82, 23.75)
WEEK 264	4	21.75	2.22	22.00	(19.0, 24.0)	(18.22, 25.28)
WEEK 288	5	18.20	6.91	22.00	(7.0, 23.0)	(9.62, 26.78)
WEEK 312	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 336	2	21.10	2.69	21.10	(19.2, 23.0)	(-3.04, 45.24)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	20.00	-	20.00	(20.0, 20.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	37	17.96	4.05	19.00	(9.0, 24.0)	(16.61, 19.31)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being – Unmet Medical Need Population

		Bosutinib (N=73)					
		n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline							
WEEK 4		42	1.18	3.63	1.00	(-6.0, 11.0)	(0.05, 2.31)
WEEK 8		38	1.49	3.32	1.00	(-5.0, 10.0)	(0.40, 2.59)
WEEK 12		35	2.13	3.79	2.00	(-4.0, 15.0)	(0.82, 3.43)
WEEK 24		31	0.54	4.87	2.00	(-12.0, 15.0)	(-1.25, 2.32)
WEEK 36		24	2.08	4.37	2.00	(-4.0, 15.0)	(0.24, 3.93)
WEEK 48		23	1.35	4.23	1.00	(-5.0, 12.0)	(-0.48, 3.18)
WEEK 60		20	1.40	4.50	1.00	(-4.0, 15.0)	(-0.71, 3.51)
WEEK 72		20	2.25	4.66	1.50	(-4.0, 14.0)	(0.07, 4.43)
WEEK 84		19	1.16	4.48	2.00	(-8.0, 12.0)	(-1.00, 3.31)
WEEK 96		16	2.94	5.36	3.50	(-5.0, 16.0)	(0.08, 5.79)
WEEK 108		2	2.50	4.95	2.50	(-1.0, 6.0)	(-41.97, 46.97)
WEEK 120		13	4.08	5.16	3.00	(-2.0, 16.0)	(0.96, 7.19)
WEEK 132		0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144		12	3.13	4.98	2.50	(-5.0, 14.0)	(-0.03, 6.29)
WEEK 168		12	3.72	5.57	2.50	(-4.0, 16.0)	(0.18, 7.26)
WEEK 192		9	1.67	3.54	1.00	(-2.0, 8.0)	(-1.05, 4.38)
WEEK 216		8	1.65	3.50	1.60	(-2.0, 8.0)	(-1.27, 4.57)
WEEK 240		6	0.83	4.12	1.00	(-5.0, 5.0)	(-3.49, 5.16)
WEEK 264		4	2.00	3.83	3.00	(-3.0, 5.0)	(-4.09, 8.09)
WEEK 288		4	2.25	3.10	3.00	(-2.0, 5.0)	(-2.68, 7.18)
WEEK 312		1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(- , -)
WEEK 336		1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(- , -)
WEEK 360		1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(- , -)
WEEK 384		1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
TREATMENT COMP		31	-0.30	4.41	0.00	(-12.4, 7.0)	(-1.92, 1.32)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

Observed Value	Bosutinib (N=41)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	32	16.58	4.75	17.50	(4.0, 23.0)	(14.87, 18.29)
WEEK 4	31	18.13	4.36	19.00	(6.0, 24.0)	(16.53, 19.73)
WEEK 8	29	19.96	2.47	20.00	(15.0, 24.0)	(19.02, 20.90)
WEEK 12	21	20.40	2.01	21.00	(17.0, 23.0)	(19.49, 21.32)
WEEK 24	18	19.17	2.83	20.00	(14.0, 24.0)	(17.76, 20.58)
WEEK 36	16	20.13	2.60	20.00	(14.0, 24.0)	(18.74, 21.51)
WEEK 48	12	19.67	2.93	21.00	(14.0, 24.0)	(17.80, 21.53)
WEEK 60	12	18.75	3.11	19.50	(16.0, 24.0)	(16.78, 20.72)
WEEK 72	10	20.30	2.75	20.50	(16.0, 24.0)	(18.33, 22.27)
WEEK 84	11	18.18	3.63	19.00	(12.0, 23.0)	(15.74, 20.62)
WEEK 96	9	21.44	1.51	21.00	(20.0, 24.0)	(20.28, 22.60)
WEEK 108	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 120	8	21.00	2.88	21.50	(16.0, 24.0)	(18.59, 23.41)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	8	20.13	3.48	21.00	(12.0, 23.0)	(17.21, 23.04)
WEEK 168	8	20.88	2.42	20.50	(17.0, 24.0)	(18.85, 22.90)
WEEK 192	6	21.00	2.19	21.00	(17.0, 23.0)	(18.70, 23.30)
WEEK 216	5	20.80	2.95	21.00	(16.0, 24.0)	(17.14, 24.46)
WEEK 240	5	19.60	3.58	21.00	(15.0, 24.0)	(15.16, 24.04)
WEEK 264	3	21.33	2.52	21.00	(19.0, 24.0)	(15.06, 27.56)
WEEK 288	3	20.33	3.79	22.00	(16.0, 23.0)	(10.93, 29.74)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	1	19.20	-	19.20	(19.2, 19.2)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	21	18.12	4.19	19.00	(9.0, 24.0)	(16.22, 20.03)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

		Bosutinib (N=41)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		25	0.92	3.52	0.00	(-6.0, 9.0)
WEEK 8		23	1.71	3.53	1.00	(-5.0, 9.0)
WEEK 12		16	2.81	3.29	2.00	(-2.0, 9.0)
WEEK 24		15	0.69	3.28	2.00	(-7.0, 7.0)
WEEK 36		13	2.69	3.73	3.00	(-4.0, 10.0)
WEEK 48		10	2.00	4.03	3.00	(-5.0, 8.0)
WEEK 60		10	1.60	3.60	2.00	(-4.0, 7.0)
WEEK 72		9	3.44	3.88	2.00	(-1.0, 11.0)
WEEK 84		9	1.22	3.96	2.00	(-4.0, 7.0)
WEEK 96		7	4.29	3.20	5.00	(-1.0, 8.0)
WEEK 108		1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)
WEEK 120		7	4.29	4.54	5.00	(-2.0, 11.0)
WEEK 132		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 144		7	3.86	3.18	4.00	(-1.0, 8.0)
WEEK 168		7	3.57	4.20	3.00	(0.0, 12.0)
WEEK 192		6	2.67	3.61	2.50	(-1.0, 8.0)
WEEK 216		5	2.40	4.16	2.00	(-2.0, 8.0)
WEEK 240		4	0.50	4.43	1.00	(-5.0, 5.0)
WEEK 264		3	1.00	4.00	1.00	(-3.0, 5.0)
WEEK 288		2	3.00	1.41	3.00	(2.0, 4.0)
WEEK 312		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 336		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 360		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 384		0	-	-	-	(-,-)
TREATMENT COMP		17	0.09	4.96	0.00	(-12.4, 7.0)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

Observed Value	Bosutinib (N=32)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	28	17.39	4.87	18.00	(4.0, 24.0)	(15.50, 19.28)
WEEK 4	19	19.87	3.09	20.00	(13.0, 24.0)	(18.38, 21.36)
WEEK 8	15	18.56	4.30	19.00	(8.0, 24.0)	(16.18, 20.94)
WEEK 12	20	19.08	3.48	19.60	(8.0, 24.0)	(17.45, 20.71)
WEEK 24	16	18.08	3.98	19.00	(10.0, 24.0)	(15.96, 20.19)
WEEK 36	13	20.35	2.25	21.00	(16.0, 23.0)	(18.99, 21.71)
WEEK 48	14	18.14	5.32	19.50	(4.0, 24.0)	(15.07, 21.21)
WEEK 60	11	18.55	4.32	19.00	(7.0, 23.0)	(15.64, 21.85)
WEEK 72	12	18.75	4.73	20.00	(7.0, 24.0)	(15.74, 21.76)
WEEK 84	11	18.09	4.09	20.00	(9.0, 23.0)	(15.35, 20.84)
WEEK 96	9	18.33	5.29	19.00	(7.0, 24.0)	(14.27, 22.40)
WEEK 108	1	24.00	-	24.00	(24.0, 24.0)	(- , -)
WEEK 120	6	17.67	5.79	18.50	(7.0, 24.0)	(11.60, 23.74)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	5	15.12	4.75	15.60	(9.0, 22.0)	(9.22, 21.02)
WEEK 168	5	16.92	7.83	16.00	(5.0, 24.0)	(7.20, 26.64)
WEEK 192	3	12.67	5.13	14.00	(7.0, 17.0)	(-0.08, 25.41)
WEEK 216	3	14.07	6.33	16.00	(7.0, 19.2)	(-1.65, 29.78)
WEEK 240	2	15.00	11.31	15.00	(7.0, 23.0)	(-86.65, 116.65)
WEEK 264	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 288	2	15.00	11.31	15.00	(7.0, 23.0)	(-86.65, 116.65)
WEEK 312	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 336	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	20.00	-	20.00	(20.0, 20.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	16	17.75	3.97	18.50	(10.0, 23.0)	(15.63, 19.87)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

		Bosutinib (N=32)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
						95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4		17	1.56	3.87	1.00	(-3.0, 11.0)
WEEK 8		15	1.16	3.05	0.80	(-0.42, 3.55)
WEEK 12		19	1.56	4.18	2.00	(-0.53, 2.85)
WEEK 24		16	0.39	6.11	1.60	(-0.45, 3.57)
WEEK 36		11	1.36	5.12	0.00	(-12.0, 15.0)
WEEK 48		13	0.85	4.47	1.00	(-2.08, 4.81)
WEEK 60		10	1.20	5.45	0.00	(-1.85, 3.55)
WEEK 72		11	1.27	5.18	0.00	(-2.70, 5.10)
WEEK 84		10	1.10	5.11	1.00	(-2.21, 4.75)
WEEK 96		9	1.89	6.58	2.00	(-2.55, 4.75)
WEEK 108		1	6.00	-	6.00	(-3.17, 6.95)
WEEK 120		6	3.83	6.24	2.50	(-2.72, 10.38)
WEEK 132		0	-	-	-	(-)
WEEK 144		5	2.12	7.12	0.00	(-6.72, 10.96)
WEEK 168		5	3.92	7.67	2.00	(-5.60, 13.44)
WEEK 192		3	-0.33	2.89	-2.00	(-7.50, 6.84)
WEEK 216		3	0.40	2.12	1.20	(-4.86, 5.66)
WEEK 240		2	1.50	4.95	1.50	(-42.97, 45.97)
WEEK 264		1	5.00	-	5.00	(-)
WEEK 288		2	1.50	4.95	1.50	(-42.97, 45.97)
WEEK 312		1	5.00	-	5.00	(-)
WEEK 336		1	5.00	-	5.00	(-)
WEEK 360		1	3.00	-	3.00	(-)
WEEK 384		1	2.00	-	2.00	(-)
TREATMENT COMP		14	-0.79	3.77	-1.00	(-2.96, 1.39)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

Observed Value	Bosutinib (N=49)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	43	16.73	5.02	18.00	(4.0, 24.0)	(15.19, 18.28)
WEEK 4	30	18.69	4.42	20.00	(6.0, 24.0)	(17.04, 20.34)
WEEK 8	28	19.30	3.39	20.00	(8.0, 24.0)	(17.99, 20.61)
WEEK 12	26	19.72	3.22	20.00	(8.0, 24.0)	(18.42, 21.02)
WEEK 24	20	18.00	3.76	18.50	(10.0, 24.0)	(16.24, 19.76)
WEEK 36	17	20.00	2.09	20.00	(16.0, 23.0)	(18.92, 21.08)
WEEK 48	16	18.31	5.15	20.50	(4.0, 24.0)	(15.57, 21.06)
WEEK 60	14	18.50	3.96	19.50	(7.0, 23.0)	(16.22, 20.78)
WEEK 72	14	18.93	4.39	20.00	(7.0, 24.0)	(16.39, 21.47)
WEEK 84	13	18.23	3.92	19.00	(9.0, 23.0)	(15.86, 20.60)
WEEK 96	12	19.25	4.39	20.00	(7.0, 23.0)	(16.46, 22.04)
WEEK 108	2	22.50	2.12	22.50	(21.0, 24.0)	(3.44, 41.56)
WEEK 120	9	18.78	4.99	20.00	(7.0, 24.0)	(14.94, 22.62)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	8	18.20	4.50	20.00	(9.0, 23.0)	(14.44, 21.96)
WEEK 168	9	18.29	5.92	20.00	(5.0, 24.0)	(13.74, 22.84)
WEEK 192	7	17.71	5.62	21.00	(7.0, 23.0)	(12.52, 22.91)
WEEK 216	6	17.70	5.66	20.10	(7.0, 22.0)	(11.77, 23.63)
WEEK 240	5	17.40	6.54	21.00	(7.0, 23.0)	(9.28, 23.52)
WEEK 264	3	21.00	2.00	21.00	(19.0, 23.0)	(16.05, 25.97)
WEEK 288	3	17.33	8.96	22.00	(7.0, 23.0)	(-4.93, 39.60)
WEEK 312	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 336	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	20.00	-	20.00	(20.0, 20.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	24	17.42	4.04	18.50	(9.0, 23.0)	(15.71, 19.12)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

	Bosutinib (N=49)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	29	0.99	3.67	0.00	(-6.0, 9.0)	(-0.41, 2.38)
WEEK 8	27	1.40	3.25	1.00	(-5.0, 9.0)	(0.11, 2.69)
WEEK 12	25	1.92	3.28	2.00	(-4.0, 9.0)	(0.57, 3.28)
WEEK 24	20	-0.18	4.72	0.70	(-12.0, 7.0)	(-2.39, 2.03)
WEEK 36	16	1.44	3.83	0.50	(-4.0, 10.0)	(-0.60, 3.48)
WEEK 48	15	0.93	3.79	1.00	(-5.0, 8.0)	(-1.16, 3.03)
WEEK 60	13	0.62	3.25	0.00	(-4.0, 7.0)	(-1.35, 2.58)
WEEK 72	14	1.29	4.29	0.50	(-4.0, 11.0)	(-1.19, 3.76)
WEEK 84	13	0.85	3.78	2.00	(-8.0, 7.0)	(-1.44, 3.13)
WEEK 96	12	2.00	4.33	2.00	(-5.0, 8.0)	(-0.75, 4.75)
WEEK 108	2	2.50	4.95	2.50	(-1.0, 6.0)	(-41.97, 46.97)
WEEK 120	9	3.00	4.42	3.00	(-2.0, 11.0)	(-0.39, 6.39)
WEEK 132	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 144	8	2.70	3.50	1.50	(-1.0, 8.0)	(-0.23, 5.63)
WEEK 168	9	2.51	4.59	2.00	(-4.0, 12.0)	(-1.02, 6.04)
WEEK 192	7	1.71	3.82	1.00	(-2.0, 8.0)	(-1.82, 5.24)
WEEK 216	6	1.70	3.50	1.60	(-2.0, 8.0)	(-1.97, 5.37)
WEEK 240	5	0.00	4.00	-1.00	(-5.0, 5.0)	(-4.97, 4.97)
WEEK 264	3	1.00	4.00	1.00	(-3.0, 5.0)	(-8.94, 10.94)
WEEK 288	3	1.67	3.51	2.00	(-2.0, 5.0)	(-7.06, 10.39)
WEEK 312	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-
WEEK 336	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-
WEEK 360	1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(-
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
TREATMENT COMP	23	-0.43	4.00	0.00	(-9.0, 7.0)	(-2.16, 1.29)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

Observed Value	Bosutinib (N=24)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	17	17.53	4.20	18.00	(8.0, 23.0)	(15.37, 19.69)
WEEK 4	20	18.95	3.35	19.50	(13.0, 24.0)	(17.38, 20.52)
WEEK 8	16	19.80	3.01	20.00	(15.0, 24.0)	(18.20, 21.40)
WEEK 12	15	19.83	2.22	20.00	(15.0, 23.0)	(18.60, 21.05)
WEEK 24	14	19.59	2.71	19.60	(15.0, 24.0)	(18.02, 21.15)
WEEK 36	12	20.54	2.87	20.50	(14.0, 24.0)	(18.72, 22.37)
WEEK 48	10	19.70	2.75	20.00	(14.0, 24.0)	(17.73, 21.67)
WEEK 60	9	18.89	3.33	19.00	(14.0, 23.0)	(16.33, 21.85)
WEEK 72	8	20.38	3.07	21.00	(16.0, 24.0)	(17.81, 22.94)
WEEK 84	9	18.00	3.77	19.00	(12.0, 23.0)	(15.10, 20.90)
WEEK 96	6	21.17	3.43	22.00	(15.0, 24.0)	(17.57, 24.77)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	5	21.00	3.46	22.00	(16.0, 24.0)	(16.70, 25.30)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	5	18.20	5.26	21.00	(12.0, 23.0)	(11.67, 24.73)
WEEK 168	4	21.75	2.63	22.00	(19.0, 24.0)	(17.57, 25.93)
WEEK 192	2	20.00	4.24	20.00	(17.0, 23.0)	(-18.12, 58.12)
WEEK 216	2	20.00	5.66	20.00	(16.0, 24.0)	(-30.82, 70.82)
WEEK 240	2	20.50	4.95	20.50	(17.0, 24.0)	(-23.97, 64.97)
WEEK 264	1	24.00	-	24.00	(24.0, 24.0)	(- , -)
WEEK 288	2	19.50	4.95	19.50	(16.0, 23.0)	(-24.97, 63.97)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	1	19.20	-	19.20	(19.2, 19.2)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	13	18.97	4.01	21.00	(9.6, 24.0)	(16.54, 21.39)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

		Bosutinib (N=24)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline						
WEEK 4		13	1.62	3.66	2.00	(-3.0, 11.0)
WEEK 8		11	1.73	3.64	2.00	(-4.0, 10.0)
WEEK 12		10	2.64	5.03	2.00	(-4.0, 15.0)
WEEK 24		11	1.84	5.09	2.00	(-5.0, 15.0)
WEEK 36		8	3.38	5.34	2.50	(-2.0, 15.0)
WEEK 48		8	2.13	5.14	2.00	(-5.0, 12.0)
WEEK 60		7	2.86	6.26	3.00	(-4.0, 15.0)
WEEK 72		6	4.50	5.09	3.50	(0.0, 14.0)
WEEK 84		6	1.83	6.08	1.00	(-4.0, 12.0)
WEEK 96		4	5.75	7.80	5.00	(-3.0, 16.0)
WEEK 108		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 120		4	6.50	6.56	4.50	(1.0, 16.0)
WEEK 132		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 144		4	4.00	7.79	3.50	(-5.0, 14.0)
WEEK 168		3	7.33	7.77	5.00	(1.0, 16.0)
WEEK 192		2	1.50	3.54	1.50	(-1.0, 4.0)
WEEK 216		2	1.50	4.95	1.50	(-2.0, 5.0)
WEEK 240		1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)
WEEK 264		1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)
WEEK 288		1	4.00	-	4.00	(4.0, 4.0)
WEEK 312		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 336		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 360		0	-	-	-	(-,-)
WEEK 384		0	-	-	-	(-,-)
TREATMENT COMP		8	0.07	5.74	2.00	(-12.4, 5.0)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

Observed Value	Bosutinib (N=52)				
	n	Mean	Std Dev	Median	95% CI
SCREENING	43	16.90	5.09	18.00	(15.33, 18.47)
WEEK 4	33	19.17	3.87	20.00	(17.80, 20.54)
WEEK 8	28	19.46	3.58	20.00	(18.07, 20.85)
WEEK 12	27	19.74	3.05	20.00	(18.54, 20.95)
WEEK 24	22	19.55	3.17	20.00	(18.15, 20.96)
WEEK 36	19	20.87	1.82	21.00	(19.99, 21.75)
WEEK 48	16	19.25	4.84	21.00	(16.67, 21.83)
WEEK 60	14	18.57	4.47	19.00	(15.99, 21.15)
WEEK 72	14	19.93	4.43	21.50	(17.37, 22.49)
WEEK 84	15	18.80	3.80	20.00	(16.69, 20.91)
WEEK 96	12	20.25	4.90	22.00	(17.14, 23.36)
WEEK 108	2	22.50	2.12	22.50	(3.44, 41.56)
WEEK 120	9	19.78	5.47	21.00	(15.57, 23.98)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 144	8	18.00	5.68	21.00	(13.25, 22.75)
WEEK 168	8	19.88	6.31	21.50	(14.60, 25.15)
WEEK 192	5	18.20	6.72	21.00	(9.85, 26.55)
WEEK 216	5	17.44	6.52	19.20	(7.00, 24.00)
WEEK 240	6	18.83	6.27	21.00	(12.25, 23.42)
WEEK 264	3	22.00	2.65	23.00	(19.00, 24.00)
WEEK 288	4	17.25	7.59	19.50	(5.18, 29.32)
WEEK 312	1	23.00	-	23.00	(- , -)
WEEK 336	2	21.10	2.69	23.00	(19.20, 23.00)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(-3.04, 45.24)
WEEK 384	1	20.00	-	20.00	(- , -)
TREATMENT COMP	25	18.18	4.22	19.00	(16.44, 19.92)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

Change from Baseline	n	Bosutinib (N=52)				
		Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	26	1.29	3.93	1.00	(-4.0, 11.0)	(-0.30, 2.88)
WEEK 8	22	1.20	3.82	0.50	(-5.0, 10.0)	(-0.49, 2.89)
WEEK 12	21	1.98	4.20	2.00	(-4.0, 15.0)	(0.06, 3.89)
WEEK 24	19	0.93	5.13	1.20	(-7.0, 15.0)	(-1.55, 3.40)
WEEK 36	15	2.60	4.50	2.00	(-4.0, 15.0)	(0.11, 5.09)
WEEK 48	14	1.21	4.69	1.00	(-5.0, 12.0)	(-1.50, 3.92)
WEEK 60	12	1.33	5.14	0.00	(-4.0, 15.0)	(-1.93, 4.60)
WEEK 72	12	2.67	4.44	1.50	(-2.0, 14.0)	(-0.15, 5.49)
WEEK 84	12	1.67	4.16	1.00	(-4.0, 12.0)	(-0.96, 4.31)
WEEK 96	10	3.10	6.10	5.00	(-5.0, 16.0)	(-1.26, 7.46)
WEEK 108	2	2.50	4.95	2.50	(-1.0, 6.0)	(-41.97, 46.97)
WEEK 120	8	4.00	5.61	3.50	(-2.0, 16.0)	(-0.69, 8.69)
WEEK 132	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 144	7	2.86	5.98	3.00	(-5.0, 14.0)	(-2.68, 8.39)
WEEK 168	7	3.86	6.31	3.00	(-4.0, 16.0)	(-1.98, 9.69)
WEEK 192	5	1.00	3.24	-1.00	(-2.0, 5.0)	(-3.02, 5.02)
WEEK 216	5	0.24	2.96	-1.00	(-2.0, 5.0)	(-3.44, 3.92)
WEEK 240	5	2.00	3.32	3.00	(-2.0, 5.0)	(-2.12, 6.12)
WEEK 264	3	2.33	4.62	5.00	(-3.0, 5.0)	(-9.14, 13.81)
WEEK 288	3	2.33	3.79	4.00	(-2.0, 5.0)	(-7.07, 11.74)
WEEK 312	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-
WEEK 336	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-
WEEK 360	1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(-
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
TREATMENT COMP	20	-0.12	4.90	0.50	(-12.4, 7.0)	(-2.41, 2.17)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

Observed Value	Bosutinib (N=14)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	12	16.75	3.98	17.00	(9.0, 22.0)	(14.22, 19.28)
WEEK 4	12	18.17	4.43	19.50	(9.0, 23.0)	(15.35, 20.98)
WEEK 8	11	19.31	2.58	20.00	(15.0, 23.0)	(17.58, 21.04)
WEEK 12	9	19.33	2.60	20.00	(15.0, 23.0)	(17.34, 21.33)
WEEK 24	8	16.63	3.50	16.50	(10.0, 21.0)	(13.70, 19.55)
WEEK 36	6	19.83	2.99	20.00	(16.0, 23.0)	(16.69, 22.98)
WEEK 48	6	17.67	4.32	18.50	(10.0, 22.0)	(13.13, 22.20)
WEEK 60	5	18.80	1.92	19.00	(16.0, 21.0)	(16.41, 21.19)
WEEK 72	4	17.00	2.16	16.50	(15.0, 20.0)	(13.56, 20.44)
WEEK 84	3	15.67	1.53	16.00	(14.0, 17.0)	(11.87, 19.46)
WEEK 96	3	18.00	2.00	18.00	(16.0, 20.0)	(13.03, 22.97)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	3	18.33	1.53	18.00	(17.0, 20.0)	(14.54, 22.13)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	3	17.20	2.43	16.00	(15.6, 20.0)	(11.16, 23.24)
WEEK 168	3	16.20	0.72	16.00	(15.6, 17.0)	(14.41, 17.99)
WEEK 192	3	17.33	3.51	17.00	(14.0, 21.0)	(8.61, 26.06)
WEEK 216	2	18.50	3.54	18.50	(16.0, 21.0)	(-13.27, 50.27)
WEEK 240	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	8	16.50	4.24	16.50	(9.0, 22.0)	(12.95, 20.05)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

Change from Baseline	Bosutinib (N=14)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	12	1.42	3.40	2.00	(-6.0, 6.0)	(-0.74, 3.57)
WEEK 8	11	1.85	1.77	1.60	(0.0, 6.0)	(0.66, 3.04)
WEEK 12	9	2.22	3.46	2.00	(-4.0, 9.0)	(-0.43, 4.88)
WEEK 24	8	0.00	5.48	2.00	(-12.0, 5.0)	(-4.58, 4.58)
WEEK 36	5	2.40	4.62	1.00	(-2.0, 10.0)	(-3.33, 8.13)
WEEK 48	5	2.00	4.06	2.00	(-3.0, 8.0)	(-3.04, 7.04)
WEEK 60	4	2.25	4.11	2.50	(-3.0, 7.0)	(-4.29, 8.79)
WEEK 72	4	1.00	4.69	0.50	(-4.0, 7.0)	(-6.46, 8.46)
WEEK 84	3	1.33	3.06	2.00	(-2.0, 4.0)	(-6.26, 8.92)
WEEK 96	3	3.67	2.89	2.00	(2.0, 7.0)	(-3.50, 10.84)
WEEK 108	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 120	3	4.00	2.65	3.00	(2.0, 7.0)	(-2.57, 10.57)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	3	2.87	3.78	2.00	(-0.4, 7.0)	(-6.51, 12.25)
WEEK 168	3	1.87	2.20	2.00	(-0.4, 4.0)	(-3.61, 7.34)
WEEK 192	3	3.00	5.00	3.00	(-2.0, 8.0)	(-9.42, 15.42)
WEEK 216	2	5.00	4.24	5.00	(2.0, 8.0)	(-33.12, 43.12)
WEEK 240	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 264	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 288	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 312	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP	8	-0.63	2.77	-1.00	(-4.0, 3.0)	(-2.94, 1.69)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

Observed Value	Bosutinib (N=7)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	5	18.00	4.47	18.00	(12.0, 24.0)	(12.45, 23.55)
WEEK 4	5	17.80	4.21	18.00	(13.0, 24.0)	(12.58, 23.02)
WEEK 8	5	20.00	2.92	20.00	(16.0, 24.0)	(16.38, 23.62)
WEEK 12	5	20.60	2.61	20.00	(17.0, 24.0)	(17.36, 23.84)
WEEK 24	4	17.75	3.30	18.50	(14.0, 21.0)	(12.49, 23.01)
WEEK 36	4	17.75	2.87	18.50	(14.0, 20.0)	(13.18, 22.32)
WEEK 48	4	19.00	2.71	20.00	(15.0, 21.0)	(14.69, 23.31)
WEEK 60	4	18.75	2.50	20.00	(15.0, 20.0)	(14.77, 22.73)
WEEK 72	4	20.25	3.10	21.00	(16.0, 23.0)	(15.32, 25.18)
WEEK 84	4	17.50	4.65	17.50	(12.0, 23.0)	(10.09, 24.91)
WEEK 96	3	20.33	0.58	20.00	(20.0, 21.0)	(18.90, 21.77)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	2	20.50	3.54	20.50	(18.0, 23.0)	(-11.27, 52.27)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	20.50	0.71	20.50	(20.0, 21.0)	(14.15, 26.85)
WEEK 168	2	22.00	2.83	22.00	(20.0, 24.0)	(-3.41, 47.41)
WEEK 192	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 216	1	22.00	-	22.00	(22.0, 22.0)	(- , -)
WEEK 240	1	15.00	-	15.00	(15.0, 15.0)	(- , -)
WEEK 264	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 288	1	22.00	-	22.00	(22.0, 22.0)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	4	19.50	1.73	20.00	(17.0, 21.0)	(16.74, 22.26)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by Region - Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

Change from Baseline	Bosutinib (N=7)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	4	-0.25	2.50	-0.50	(-3.0, 3.0)	(-4.23, 3.73)
WEEK 8	5	2.00	4.06	0.00	(-1.0, 9.0)	(-3.04, 7.04)
WEEK 12	5	2.60	3.13	2.00	(0.0, 8.0)	(-1.29, 6.49)
WEEK 24	4	-0.25	2.63	0.50	(-4.0, 2.0)	(-4.43, 3.93)
WEEK 36	4	-0.25	3.86	-1.00	(-4.0, 5.0)	(-6.40, 5.90)
WEEK 48	4	1.00	3.56	2.00	(-4.0, 4.0)	(-4.66, 6.66)
WEEK 60	4	0.75	3.59	1.50	(-4.0, 4.0)	(-4.97, 6.47)
WEEK 72	4	2.25	6.34	1.00	(-4.0, 11.0)	(-7.85, 12.35)
WEEK 84	4	-0.50	6.76	-0.50	(-8.0, 7.0)	(-11.25, 10.25)
WEEK 96	3	1.67	6.03	1.00	(-4.0, 8.0)	(-13.31, 16.64)
WEEK 108	0	-	-	-	(-	(-)
WEEK 120	2	4.50	9.19	4.50	(-2.0, 11.0)	(-78.09, 87.09)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	2	4.50	4.95	4.50	(1.0, 8.0)	(-39.97, 48.97)
WEEK 168	2	6.00	8.49	6.00	(0.0, 12.0)	(-70.24, 82.24)
WEEK 192	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(-)
WEEK 216	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-)
WEEK 240	1	-5.00	-	-5.00	(-5.0, -5.0)	(-)
WEEK 264	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(-)
WEEK 288	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-)
WEEK 312	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP	3	-0.67	6.03	0.00	(-7.0, 5.0)	(-15.64, 14.31)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	11	18.64	4.01	19.00	(12.0, 24.0)	(15.94, 21.33)
WEEK 4	12	20.42	3.00	21.00	(15.0, 24.0)	(18.51, 22.32)
WEEK 8	12	20.57	2.77	21.00	(15.0, 24.0)	(18.81, 22.33)
WEEK 12	10	20.50	1.65	20.00	(17.0, 23.0)	(19.32, 21.68)
WEEK 24	9	17.56	4.10	19.00	(10.0, 24.0)	(14.41, 20.70)
WEEK 36	9	21.00	2.24	21.00	(17.0, 24.0)	(19.28, 22.72)
WEEK 48	10	18.50	4.25	21.00	(10.0, 22.0)	(15.46, 21.54)
WEEK 60	8	19.00	3.21	19.50	(14.0, 23.0)	(16.32, 21.68)
WEEK 72	5	21.80	2.68	23.00	(18.0, 24.0)	(18.47, 25.13)
WEEK 84	6	17.67	3.50	18.00	(13.0, 23.0)	(13.99, 21.34)
WEEK 96	5	20.60	1.95	20.00	(19.0, 24.0)	(18.18, 23.02)
WEEK 108	0	-	-	-	(-,-)	(-,-)
WEEK 120	4	20.75	3.59	21.50	(16.0, 24.0)	(15.03, 26.47)
WEEK 132	0	-	-	-	(-,-)	(-,-)
WEEK 144	4	18.75	4.72	20.00	(12.0, 23.0)	(11.24, 26.26)
WEEK 168	4	21.25	3.40	22.00	(17.0, 24.0)	(15.83, 26.67)
WEEK 192	2	22.00	1.41	22.00	(21.0, 23.0)	(9.29, 34.71)
WEEK 216	2	22.50	2.12	22.50	(21.0, 24.0)	(3.44, 41.56)
WEEK 240	2	20.50	4.95	20.50	(17.0, 24.0)	(-23.97, 64.97)
WEEK 264	1	24.00	-	24.00	(24.0, 24.0)	(-,-)
WEEK 288	2	19.50	4.95	19.50	(16.0, 23.0)	(-24.97, 63.97)
WEEK 312	0	-	-	-	(-,-)	(-,-)
WEEK 336	1	19.20	-	19.20	(19.2, 19.2)	(-,-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-,-)	(-,-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-,-)	(-,-)
TREATMENT COMP	7	17.09	4.67	19.00	(9.6, 22.0)	(12.77, 21.40)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

CML-Phase: CP2L		Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI	
Change from Baseline							
WEEK 4	10	2.70	2.00	3.00	(0.0, 6.0)	(1.27, 4.13)	
WEEK 8	10	2.70	3.30	2.00	(-2.0, 9.0)	(0.34, 5.06)	
WEEK 12	8	2.88	4.55	3.00	(-4.0, 9.0)	(-0.93, 6.88)	
WEEK 24	8	-0.63	5.29	2.00	(-12.0, 3.0)	(-5.05, 3.80)	
WEEK 36	7	3.43	3.78	3.00	(-2.0, 10.0)	(-0.07, 6.92)	
WEEK 48	8	1.00	4.28	1.50	(-5.0, 8.0)	(-2.57, 4.57)	
WEEK 60	6	1.67	3.78	2.00	(-3.0, 7.0)	(-2.30, 5.63)	
WEEK 72	5	4.80	4.49	5.00	(0.0, 11.0)	(-0.78, 10.38)	
WEEK 84	5	1.20	4.32	0.00	(-4.0, 7.0)	(-4.17, 6.57)	
WEEK 96	4	3.75	5.97	6.00	(-5.0, 8.0)	(-5.74, 13.24)	
WEEK 108	0	-	-	-	(-	(-	
WEEK 120	3	7.67	3.06	7.00	(5.0, 11.0)	(0.08, 15.26)	
WEEK 132	0	-	-	-	(-	(-	
WEEK 144	3	6.33	2.08	7.00	(4.0, 8.0)	(1.16, 11.50)	
WEEK 168	3	7.00	4.36	5.00	(4.0, 12.0)	(-3.83, 17.83)	
WEEK 192	2	6.00	2.83	6.00	(4.0, 8.0)	(-19.41, 31.41)	
WEEK 216	2	6.50	2.12	6.50	(5.0, 8.0)	(-12.56, 25.56)	
WEEK 240	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-	
WEEK 264	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-	
WEEK 288	1	4.00	-	4.00	(4.0, 4.0)	(-	
WEEK 312	0	-	-	-	(-	(-	
WEEK 336	0	-	-	-	(-	(-	
WEEK 360	0	-	-	-	(-	(-	
WEEK 384	0	-	-	-	(-	(-	
TREATMENT COMP	5	-3.68	5.48	-2.00	(-12.4, 2.0)	(-10.48, 3.12)	

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	22	17.35	4.10	18.00	(8.0, 24.0)	(15.53, 19.16)
WEEK 4	20	17.88	3.66	18.50	(12.0, 24.0)	(16.17, 19.59)
WEEK 8	19	18.49	3.60	19.00	(8.0, 24.0)	(16.76, 20.23)
WEEK 12	20	19.51	3.58	20.00	(8.0, 24.0)	(17.83, 21.18)
WEEK 24	17	18.07	3.03	18.00	(12.0, 23.0)	(16.51, 19.63)
WEEK 36	11	18.82	2.56	19.00	(14.0, 23.0)	(17.10, 20.54)
WEEK 48	11	17.82	4.90	19.00	(4.0, 22.0)	(14.53, 21.11)
WEEK 60	11	18.27	4.15	19.00	(7.0, 23.0)	(15.49, 21.06)
WEEK 72	11	17.64	4.41	17.00	(7.0, 22.0)	(14.67, 20.60)
WEEK 84	10	17.00	4.47	17.00	(9.0, 23.0)	(13.80, 20.20)
WEEK 96	8	18.00	5.45	19.00	(7.0, 24.0)	(13.44, 22.56)
WEEK 108	1	24.00	-	24.00	(24.0, 24.0)	(- , -)
WEEK 120	7	17.71	5.28	18.00	(7.0, 24.0)	(12.83, 22.60)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	6	16.10	4.88	15.80	(9.0, 22.0)	(10.98, 21.22)
WEEK 168	6	17.43	7.11	18.00	(5.0, 24.0)	(9.97, 24.90)
WEEK 192	4	14.75	5.91	15.50	(7.0, 21.0)	(5.35, 24.15)
WEEK 216	4	16.05	6.51	17.60	(7.0, 22.0)	(5.69, 26.41)
WEEK 240	3	15.00	8.00	15.00	(7.0, 23.0)	(-4.87, 34.87)
WEEK 264	2	22.00	1.41	22.00	(21.0, 23.0)	(9.29, 34.71)
WEEK 288	3	17.33	8.96	22.00	(7.0, 23.0)	(-4.93, 39.60)
WEEK 312	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 336	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	20.00	-	20.00	(20.0, 20.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	18	17.17	3.76	17.00	(10.0, 23.0)	(15.30, 19.04)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population
 CML-Phase: CP3L+CP4L

Change from Baseline	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	17	0.98	4.50	0.00	(-6.0, 11.0)	(-1.34, 3.29)
WEEK 8	17	1.05	3.42	0.00	(-5.0, 10.0)	(-0.71, 2.80)
WEEK 12	19	2.08	3.98	2.00	(-4.0, 15.0)	(0.16, 4.00)
WEEK 24	16	0.60	5.20	1.10	(-7.0, 15.0)	(-2.17, 3.37)
WEEK 36	10	1.00	5.58	0.00	(-4.0, 15.0)	(-2.99, 4.99)
WEEK 48	11	1.18	4.79	1.00	(-5.0, 12.0)	(-2.04, 4.40)
WEEK 60	11	1.64	5.14	1.00	(-4.0, 15.0)	(-1.82, 5.09)
WEEK 72	11	1.00	5.04	0.00	(-4.0, 14.0)	(-2.39, 4.39)
WEEK 84	10	0.80	5.33	1.00	(-8.0, 12.0)	(-3.01, 4.61)
WEEK 96	8	2.13	6.36	1.50	(-4.0, 16.0)	(-3.19, 7.44)
WEEK 108	1	6.00	-	6.00	(6.0, 6.0)	(-)
WEEK 120	7	3.00	6.11	2.00	(-2.0, 16.0)	(-2.65, 8.65)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	6	1.93	6.38	0.50	(-5.0, 14.0)	(-4.77, 8.63)
WEEK 168	6	3.27	7.04	1.00	(-4.0, 16.0)	(-4.13, 10.66)
WEEK 192	4	0.00	2.45	-0.50	(-2.0, 3.0)	(-3.90, 3.90)
WEEK 216	4	0.80	1.90	1.60	(-2.0, 2.0)	(-2.23, 3.83)
WEEK 240	3	-0.67	5.13	-2.00	(-5.0, 5.0)	(-13.41, 12.08)
WEEK 264	2	3.00	2.83	3.00	(1.0, 5.0)	(-22.41, 28.41)
WEEK 288	3	1.67	3.51	2.00	(-2.0, 5.0)	(-7.06, 10.39)
WEEK 312	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-)
WEEK 336	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-)
WEEK 360	1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(-)
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-)
TREATMENT COMP	16	-0.75	4.51	-0.50	(-9.0, 7.0)	(-3.15, 1.65)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	13	16.00	6.04	18.00	(4.0, 23.0)	(12.35, 19.65)
WEEK 4	11	18.64	5.66	21.00	(6.0, 23.0)	(14.83, 22.44)
WEEK 8	5	21.40	1.82	21.00	(19.0, 24.0)	(19.14, 23.66)
WEEK 12	6	19.50	1.76	19.00	(17.0, 22.0)	(17.65, 21.35)
WEEK 24	5	21.40	2.07	21.00	(19.0, 24.0)	(18.83, 23.97)
WEEK 36	6	21.75	1.67	22.00	(19.0, 24.0)	(20.00, 23.50)
WEEK 48	3	22.00	1.73	21.00	(21.0, 24.0)	(17.70, 26.30)
WEEK 60	2	17.50	4.95	17.50	(14.0, 21.0)	(-26.97, 61.97)
WEEK 72	4	22.25	0.96	22.50	(21.0, 23.0)	(20.73, 23.77)
WEEK 84	4	21.00	1.41	20.50	(20.0, 23.0)	(18.73, 23.25)
WEEK 96	3	22.33	1.15	23.00	(21.0, 23.0)	(19.46, 25.20)
WEEK 108	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 120	2	21.50	0.71	21.50	(21.0, 22.0)	(15.15, 27.85)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	21.00	0.00	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 168	2	20.50	2.12	20.50	(19.0, 22.0)	(1.44, 39.56)
WEEK 192	2	19.00	2.83	19.00	(17.0, 21.0)	(-6.41, 44.41)
WEEK 216	2	18.50	3.54	18.50	(16.0, 21.0)	(-13.27, 50.27)
WEEK 240	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 264	1	19.00	-	19.00	(19.0, 19.0)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	19.67	5.39	21.50	(9.0, 24.0)	(14.01, 25.32)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

CML-Phase: AP	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	9	0.22	3.07	0.00	(-3.0, 6.0)	(-2.14, 2.58)
WEEK 8	4	0.00	3.16	0.50	(-4.0, 3.0)	(-5.03, 5.03)
WEEK 12	4	1.25	3.59	2.50	(-4.0, 4.0)	(-4.47, 6.97)
WEEK 24	5	1.00	3.74	2.00	(-4.0, 6.0)	(-3.65, 5.65)
WEEK 36	5	1.20	2.28	2.00	(-2.0, 4.0)	(-1.63, 4.03)
WEEK 48	3	1.33	2.52	1.00	(-1.0, 4.0)	(-4.92, 7.58)
WEEK 60	2	-2.50	2.12	-2.50	(-4.0, -1.0)	(-21.56, 16.56)
WEEK 72	3	3.00	3.46	5.00	(-1.0, 5.0)	(-5.61, 11.61)
WEEK 84	3	2.00	3.61	3.00	(-2.0, 5.0)	(-6.96, 10.96)
WEEK 96	3	3.33	3.79	5.00	(-1.0, 6.0)	(-6.07, 12.74)
WEEK 108	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(-
WEEK 120	2	1.50	3.54	1.50	(-1.0, 4.0)	(-30.27, 33.27)
WEEK 132	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 144	2	1.00	2.83	1.00	(-1.0, 3.0)	(-24.41, 26.41)
WEEK 168	2	0.50	0.71	0.50	(0.0, 1.0)	(-5.85, 6.85)
WEEK 192	2	-1.00	0.00	-1.00	(-1.0, -1.0)	(-
WEEK 216	2	-1.50	0.71	-1.50	(-2.0, -1.0)	(-7.85, 4.85)
WEEK 240	1	-1.00	-	-1.00	(-1.0, -1.0)	(-
WEEK 264	1	-3.00	-	-3.00	(-3.0, -3.0)	(-
WEEK 288	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 312	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 336	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 360	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 384	0	-	-	-	(-	(-
TREATMENT COMP	5	1.80	2.05	2.00	(0.0, 5.0)	(-0.74, 4.34)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase - Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=17)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	14	15.93	5.09	16.00	(4.0, 23.0)	(12.99, 18.87)
WEEK 4	7	18.86	3.08	20.00	(14.0, 22.0)	(16.01, 21.70)
WEEK 8	8	19.00	3.02	20.00	(14.0, 23.0)	(16.47, 21.53)
WEEK 12	5	19.60	3.05	20.00	(16.0, 23.0)	(15.81, 23.39)
WEEK 24	3	20.67	3.06	20.00	(18.0, 24.0)	(13.08, 28.26)
WEEK 36	3	20.00	1.00	20.00	(19.0, 21.0)	(17.52, 22.48)
WEEK 48	2	21.50	3.54	21.50	(19.0, 24.0)	(-10.27, 53.27)
WEEK 60	2	20.50	3.54	20.50	(18.0, 23.0)	(-11.27, 52.27)
WEEK 72	2	18.00	1.41	18.00	(17.0, 19.0)	(5.29, 30.71)
WEEK 84	2	19.50	0.71	19.50	(19.0, 20.0)	(13.15, 25.85)
WEEK 96	2	22.00	1.41	22.00	(21.0, 23.0)	(9.29, 34.71)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	1	24.00	-	24.00	(24.0, 24.0)	(- , -)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 168	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 192	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 216	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 240	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	19.67	2.07	20.00	(16.0, 22.0)	(17.50, 21.83)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.4.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Emotional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

CML-Phase: BP		Bosutinib (N=17)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	6	0.67	3.78	0.00	(-3.0, 7.0)	(-3.30, 4.63)
WEEK 8	7	1.71	3.30	2.00	(-3.0, 8.0)	(-1.34, 4.77)
WEEK 12	4	1.75	2.06	2.00	(-1.0, 4.0)	(-1.53, 5.03)
WEEK 24	2	3.50	4.95	3.50	(0.0, 7.0)	(-40.97, 47.97)
WEEK 36	2	5.00	2.83	5.00	(3.0, 7.0)	(-20.41, 30.41)
WEEK 48	1	6.00	-	6.00	(6.0, 6.0)	(- , -)
WEEK 60	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(- , -)
WEEK 72	1	1.00	-	1.00	(1.0, 1.0)	(- , -)
WEEK 84	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 96	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(- , -)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	1	6.00	-	6.00	(6.0, 6.0)	(- , -)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(- , -)
WEEK 168	1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(- , -)
WEEK 192	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(- , -)
WEEK 216	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 240	1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	5	2.40	2.41	3.00	(-1.0, 5.0)	(-0.59, 5.39)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being – Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=73)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	60	17.82	6.69	19.00	(0.0, 28.0)	(16.09, 19.54)
WEEK 4	50	18.32	6.14	20.00	(1.0, 28.0)	(16.58, 20.07)
WEEK 8	44	18.53	5.72	18.00	(0.0, 28.0)	(16.79, 20.27)
WEEK 12	41	19.83	5.33	20.00	(9.0, 28.0)	(18.14, 21.51)
WEEK 24	34	18.71	5.57	19.00	(7.0, 28.0)	(16.76, 20.65)
WEEK 36	29	20.05	4.99	20.00	(6.0, 28.0)	(18.15, 21.94)
WEEK 48	26	19.38	4.99	20.50	(9.0, 28.0)	(17.37, 21.40)
WEEK 60	23	19.04	5.55	20.00	(7.0, 28.0)	(16.64, 21.44)
WEEK 72	22	20.02	5.54	22.00	(9.0, 28.0)	(17.56, 22.47)
WEEK 84	22	19.23	5.68	20.50	(8.0, 28.0)	(16.71, 21.75)
WEEK 96	18	19.06	6.35	19.50	(7.0, 28.0)	(15.90, 22.21)
WEEK 108	2	21.50	0.71	21.50	(21.0, 22.0)	(15.15, 27.85)
WEEK 120	14	19.21	6.09	21.00	(8.0, 28.0)	(15.70, 22.73)
WEEK 132	0				(- , -)	(- , -)
WEEK 144	13	17.46	7.43	21.00	(7.0, 28.0)	(12.97, 21.95)
WEEK 168	13	18.77	7.06	20.00	(7.0, 28.0)	(14.50, 23.04)
WEEK 192	9	18.44	7.57	21.00	(7.0, 28.0)	(12.63, 24.26)
WEEK 216	8	16.88	6.13	18.00	(7.0, 25.0)	(11.75, 22.00)
WEEK 240	7	17.86	5.34	19.00	(11.0, 24.0)	(12.92, 22.79)
WEEK 264	4	20.25	2.22	20.00	(18.0, 23.0)	(16.72, 23.78)
WEEK 288	5	17.00	5.43	16.00	(9.0, 23.0)	(10.26, 23.74)
WEEK 312	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 336	2	15.50	7.78	15.50	(10.0, 21.0)	(-54.38, 85.38)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	37	16.72	5.76	17.00	(4.7, 26.0)	(14.80, 18.64)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being – Unmet Medical Need Population

Change from Baseline	Bosutinib (N=73)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	42	-0.45	3.31	0.00	(-8.0, 6.0)	(-1.49, 0.58)
WEEK 8	38	0.25	3.56	0.00	(-6.0, 9.0)	(-0.92, 1.42)
WEEK 12	35	0.54	4.20	0.00	(-7.0, 12.0)	(-0.90, 1.96)
WEEK 24	31	-0.91	5.37	-1.00	(-13.0, 11.0)	(-2.88, 1.06)
WEEK 36	24	0.53	5.65	1.00	(-13.0, 11.0)	(-1.86, 2.91)
WEEK 48	23	0.03	4.22	0.00	(-9.0, 10.0)	(-1.80, 1.85)
WEEK 60	20	-0.37	5.71	0.50	(-16.0, 9.0)	(-3.04, 2.31)
WEEK 72	20	0.50	6.06	0.50	(-12.0, 14.0)	(-2.34, 3.34)
WEEK 84	19	-0.49	4.53	0.00	(-8.0, 7.0)	(-2.67, 1.69)
WEEK 96	16	-0.71	6.24	0.00	(-12.0, 9.0)	(-4.03, 2.62)
WEEK 108	2	0.00	4.24	0.00	(-3.0, 3.0)	(-38.12, 38.12)
WEEK 120	13	1.21	5.26	0.00	(-6.0, 12.0)	(-1.97, 4.38)
WEEK 132	0	-	-	-	(- ,)	(- ,)
WEEK 144	12	0.39	6.49	0.33	(-9.0, 12.0)	(-3.73, 4.51)
WEEK 168	12	0.64	5.23	0.50	(-8.0, 9.0)	(-2.69, 3.96)
WEEK 192	9	0.85	6.87	0.00	(-9.0, 14.0)	(-4.43, 6.13)
WEEK 216	8	-0.63	8.19	-2.00	(-10.0, 15.0)	(-7.47, 6.22)
WEEK 240	6	0.61	4.38	1.33	(-5.0, 5.0)	(-3.98, 5.21)
WEEK 264	4	1.75	4.79	3.00	(-5.0, 6.0)	(-5.87, 9.37)
WEEK 288	4	0.75	5.25	3.00	(-7.0, 4.0)	(-7.61, 9.11)
WEEK 312	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- ,)
WEEK 336	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- ,)
WEEK 360	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- ,)
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- ,)
TREATMENT COMP	31	-1.44	4.20	-1.00	(-12.0, 5.0)	(-2.98, 0.10)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Gender - Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

Observed Value	Bosutinib (N=41)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	32	16.45	6.44	16.67	(0.0, 28.0)	(14.13, 18.77)
WEEK 4	31	17.42	6.30	19.00	(1.0, 26.0)	(15.11, 19.74)
WEEK 8	29	17.80	5.65	18.00	(0.0, 28.0)	(15.65, 19.95)
WEEK 12	21	18.94	4.86	19.00	(9.0, 27.0)	(16.72, 21.15)
WEEK 24	18	18.72	5.69	19.00	(9.0, 28.0)	(15.89, 21.55)
WEEK 36	16	20.25	5.69	20.50	(6.0, 28.0)	(17.22, 23.28)
WEEK 48	12	19.50	4.06	20.50	(13.0, 25.0)	(16.92, 22.08)
WEEK 60	12	19.83	4.04	20.00	(12.0, 28.0)	(17.27, 22.40)
WEEK 72	10	22.23	4.16	23.50	(14.0, 28.0)	(19.26, 25.21)
WEEK 84	11	20.09	5.13	21.00	(12.0, 28.0)	(16.65, 23.54)
WEEK 96	9	20.56	4.90	20.00	(13.0, 28.0)	(16.79, 24.32)
WEEK 108	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 120	8	21.63	4.57	22.00	(12.0, 28.0)	(17.81, 25.44)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	8	20.38	5.78	21.50	(9.0, 28.0)	(15.54, 25.21)
WEEK 168	8	19.88	6.08	19.50	(11.0, 28.0)	(14.79, 24.96)
WEEK 192	6	21.33	6.31	22.50	(12.0, 28.0)	(14.71, 27.96)
WEEK 216	5	19.60	3.51	22.50	(16.0, 25.0)	(15.25, 23.95)
WEEK 240	5	18.00	4.64	19.00	(12.0, 24.0)	(12.24, 23.76)
WEEK 264	3	19.33	1.53	19.00	(18.0, 21.0)	(15.54, 23.13)
WEEK 288	3	17.67	2.89	16.00	(16.0, 21.0)	(10.50, 24.84)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	1	10.00	-	10.00	(10.0, 10.0)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	21	16.13	5.39	16.00	(4.7, 25.0)	(13.67, 18.58)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Gender – Unmet Medical Need Population
 Gender: Male

		Bosutinib (N=41)					
		n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline							
WEEK 4		25	0.36	3.37	0.00	(-8.0, 6.0)	(-1.03, 1.75)
WEEK 8		23	1.20	3.81	0.00	(-6.0, 9.0)	(-0.45, 2.84)
WEEK 12		16	2.17	4.64	1.50	(-5.0, 12.0)	(-0.31, 4.64)
WEEK 24		15	1.04	4.86	0.00	(-6.0, 11.0)	(-1.65, 3.74)
WEEK 36		13	3.21	4.20	1.00	(-1.0, 11.0)	(0.67, 5.74)
WEEK 48		10	2.17	3.40	1.33	(-1.0, 10.0)	(-0.26, 4.60)
WEEK 60		10	1.67	3.47	1.50	(-3.0, 9.0)	(-0.82, 4.15)
WEEK 72		9	4.33	4.82	4.33	(-2.3, 14.0)	(0.62, 8.04)
WEEK 84		9	1.74	3.46	2.00	(-3.0, 7.0)	(-0.92, 4.40)
WEEK 96		7	2.52	4.98	1.00	(-4.0, 9.0)	(-2.08, 7.13)
WEEK 108		1	-3.00	-	-3.00	(-3.0, -3.0)	(-)
WEEK 120		7	3.67	5.27	3.00	(-2.0, 12.0)	(-1.21, 8.54)
WEEK 132		0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144		7	3.95	5.17	2.00	(-2.0, 12.0)	(-0.82, 8.73)
WEEK 168		7	1.95	4.57	1.00	(-4.0, 9.0)	(-2.28, 6.18)
WEEK 192		6	3.44	6.57	0.50	(-3.0, 14.0)	(-3.45, 10.34)
WEEK 216		5	1.40	9.50	-1.00	(-10.0, 15.0)	(-10.40, 13.20)
WEEK 240		4	0.92	3.86	1.33	(-4.0, 5.0)	(-5.23, 7.66)
WEEK 264		3	1.00	5.57	2.00	(-5.0, 6.0)	(-12.63, 14.63)
WEEK 288		2	3.00	1.41	3.00	(2.0, 4.0)	(-9.71, 15.71)
WEEK 312		0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336		0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360		0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384		0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP		17	-0.51	4.16	0.00	(-8.3, 5.0)	(-2.65, 1.63)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Gender – Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

Observed Value	Bosutinib (N=32)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	28	19.38	6.75	21.00	(4.7, 28.0)	(16.77, 22.00)
WEEK 4	19	19.79	5.72	22.00	(8.0, 28.0)	(17.03, 22.55)
WEEK 8	15	19.93	5.78	21.00	(8.0, 28.0)	(16.74, 23.13)
WEEK 12	20	20.76	5.77	22.00	(9.0, 28.0)	(18.06, 23.46)
WEEK 24	16	18.69	5.63	19.00	(7.0, 27.0)	(15.69, 21.69)
WEEK 36	13	19.79	4.19	19.00	(14.0, 28.0)	(17.26, 22.33)
WEEK 48	14	19.29	5.82	20.00	(9.0, 28.0)	(15.92, 22.65)
WEEK 60	11	18.18	6.94	21.00	(7.0, 26.0)	(13.52, 22.84)
WEEK 72	12	18.17	6.01	19.50	(9.0, 28.0)	(14.35, 21.99)
WEEK 84	11	18.36	6.31	20.00	(8.0, 27.0)	(14.12, 22.60)
WEEK 96	9	17.56	7.52	19.00	(7.0, 27.0)	(11.78, 23.33)
WEEK 108	1	22.00	-	22.00	(22.0, 22.0)	(- , -)
WEEK 120	6	16.00	6.75	16.00	(8.0, 24.0)	(8.91, 23.09)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	5	12.80	7.95	7.00	(7.0, 22.0)	(2.93, 22.67)
WEEK 168	5	17.00	8.86	21.00	(7.0, 26.0)	(6.00, 28.00)
WEEK 192	3	12.67	7.37	10.00	(7.0, 21.0)	(-5.64, 30.98)
WEEK 216	3	12.33	7.57	9.00	(7.0, 21.0)	(-6.48, 31.14)
WEEK 240	2	17.50	9.19	17.50	(11.0, 24.0)	(-65.09, 100.09)
WEEK 264	1	23.00	-	23.00	(23.0, 23.0)	(- , -)
WEEK 288	2	16.00	9.90	16.00	(9.0, 23.0)	(-72.94, 104.94)
WEEK 312	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 336	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	16	17.50	6.30	17.50	(7.0, 26.0)	(14.14, 20.86)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.1
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Gender – Unmet Medical Need Population
 Gender: Female

		Bosutinib (N=32)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
						95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4		17	-1.65	2.94	-1.00	(-3.16, -0.14)
WEEK 8		15	-1.20	2.62	-1.00	(-2.65, 0.25)
WEEK 12		19	-0.83	3.31	0.00	(-2.43, 0.76)
WEEK 24		16	-2.75	5.31	-2.00	(-5.58, 0.08)
WEEK 36		11	-2.64	5.64	0.00	(-6.43, 1.16)
WEEK 48		13	-1.62	4.15	-1.00	(-4.13, 0.89)
WEEK 60		10	-2.40	6.90	-1.00	(-7.34, 2.54)
WEEK 72		11	-2.64	5.20	-3.00	(-6.13, 0.86)
WEEK 84		10	-2.50	4.58	-3.50	(-5.77, 0.77)
WEEK 96		9	-3.22	6.18	-4.00	(-7.97, 1.53)
WEEK 108		1	3.00	-	3.00	(-)
WEEK 120		6	-1.67	3.83	-2.00	(-5.69, 2.35)
WEEK 132		0	-	-	-	(-)
WEEK 144		5	-4.60	4.72	-7.00	(-10.46, 1.26)
WEEK 168		5	-1.20	6.06	0.00	(-8.72, 6.32)
WEEK 192		3	-4.33	4.51	-4.00	(-15.53, 6.87)
WEEK 216		3	-4.00	5.20	-7.00	(-16.91, 8.91)
WEEK 240		2	0.00	7.07	0.00	(-63.53, 63.53)
WEEK 264		1	4.00	-	4.00	(-)
WEEK 288		2	-1.50	7.78	-1.50	(-71.38, 68.38)
WEEK 312		1	2.00	-	2.00	(-)
WEEK 336		1	2.00	-	2.00	(-)
WEEK 360		1	2.00	-	2.00	(-)
WEEK 384		1	2.00	-	2.00	(-)
TREATMENT COMP		14	-2.57	4.11	-2.00	(-4.94, -0.20)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

Observed Value	Bosutinib (N=49)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	43	17.33	7.29	18.00	(0.0, 28.0)	(15.08, 19.57)
WEEK 4	30	18.13	7.02	20.00	(1.0, 28.0)	(15.51, 20.75)
WEEK 8	28	17.96	6.54	18.50	(0.0, 28.0)	(15.42, 20.50)
WEEK 12	26	19.64	5.86	20.50	(7.0, 27.0)	(17.27, 22.01)
WEEK 24	20	17.55	5.43	18.00	(7.0, 27.0)	(15.01, 20.09)
WEEK 36	17	18.41	5.01	18.00	(6.0, 28.0)	(15.83, 20.99)
WEEK 48	16	19.13	5.37	19.50	(9.0, 28.0)	(16.27, 21.98)
WEEK 60	14	17.79	5.86	20.00	(7.0, 25.0)	(14.40, 21.17)
WEEK 72	14	18.38	5.10	19.50	(9.0, 24.0)	(15.44, 21.32)
WEEK 84	13	17.46	5.01	18.00	(8.0, 24.0)	(14.43, 20.49)
WEEK 96	12	17.58	5.82	19.00	(7.0, 27.0)	(13.88, 21.28)
WEEK 108	2	21.50	0.71	21.50	(21.0, 22.0)	(15.15, 27.85)
WEEK 120	9	18.44	6.54	21.00	(8.0, 28.0)	(13.42, 23.47)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	8	18.00	7.60	19.50	(7.0, 28.0)	(11.65, 24.35)
WEEK 168	9	16.44	7.13	16.00	(7.0, 28.0)	(10.97, 21.92)
WEEK 192	7	15.86	6.41	16.00	(7.0, 24.0)	(9.92, 21.79)
WEEK 216	6	16.83	7.22	19.50	(7.0, 25.0)	(9.25, 24.41)
WEEK 240	5	17.20	5.54	19.00	(11.0, 24.0)	(10.32, 24.08)
WEEK 264	3	20.00	2.65	19.00	(18.0, 23.0)	(13.45, 26.57)
WEEK 288	3	16.00	7.00	16.00	(9.0, 23.0)	(-1.39, 33.39)
WEEK 312	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 336	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	24	16.92	5.62	17.00	(7.0, 26.0)	(14.54, 19.29)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: <65 years

Change from Baseline	Bosutinib (N=49)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	29	-0.14	3.20	0.00	(-6.0, 6.0)	(-1.36, 1.08)
WEEK 8	27	0.06	3.33	0.00	(-6.0, 9.0)	(-1.26, 1.37)
WEEK 12	25	0.51	4.49	0.00	(-7.0, 12.0)	(-1.35, 2.36)
WEEK 24	20	-1.82	5.45	-1.50	(-13.0, 8.0)	(-4.37, 0.73)
WEEK 36	16	-0.46	5.79	0.50	(-13.0, 11.0)	(-3.54, 2.63)
WEEK 48	15	-0.49	4.62	0.00	(-9.0, 10.0)	(-3.04, 2.07)
WEEK 60	13	-1.56	6.69	0.00	(-16.0, 9.0)	(-5.61, 2.48)
WEEK 72	14	-0.86	6.31	-1.67	(-12.0, 14.0)	(-4.50, 2.79)
WEEK 84	13	-1.64	4.31	-1.00	(-8.0, 4.7)	(-4.24, 0.96)
WEEK 96	12	-1.78	6.27	-0.50	(-12.0, 9.0)	(-5.76, 2.21)
WEEK 108	2	0.00	4.24	0.00	(-3.0, 3.0)	(-38.12, 38.12)
WEEK 120	9	1.63	6.04	0.00	(-6.0, 12.0)	(-3.01, 6.27)
WEEK 132	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 144	8	1.46	7.31	0.33	(-9.0, 12.0)	(-4.66, 7.57)
WEEK 168	9	-0.37	5.36	0.00	(-8.0, 9.0)	(-4.49, 3.75)
WEEK 192	7	-0.33	7.09	-0.33	(-9.0, 14.0)	(-6.89, 6.22)
WEEK 216	6	1.00	8.56	0.50	(-7.0, 15.0)	(-7.98, 9.98)
WEEK 240	5	-0.27	4.26	0.00	(-5.0, 5.0)	(-5.56, 5.03)
WEEK 264	3	1.67	5.86	4.00	(-5.0, 6.0)	(-12.85, 16.22)
WEEK 288	3	0.33	6.35	4.00	(-7.0, 4.0)	(-15.44, 16.11)
WEEK 312	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
WEEK 336	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
WEEK 360	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-
TREATMENT COMP	23	-1.06	4.11	0.00	(-12.0, 5.0)	(-2.84, 0.72)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

Observed Value	Bosutinib (N=24)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	17	19.06	4.83	19.00	(9.0, 26.0)	(16.58, 21.54)
WEEK 4	20	18.61	4.67	19.50	(10.0, 26.0)	(16.42, 20.79)
WEEK 8	16	19.52	3.88	18.00	(14.0, 28.0)	(17.45, 21.59)
WEEK 12	15	20.14	4.44	19.00	(11.0, 27.0)	(17.69, 22.60)
WEEK 24	14	20.36	5.54	20.50	(11.0, 28.0)	(17.16, 23.56)
WEEK 36	12	22.36	4.10	22.67	(16.0, 28.0)	(19.75, 24.97)
WEEK 48	10	19.80	4.57	21.00	(13.0, 26.0)	(16.53, 23.07)
WEEK 60	9	21.00	4.66	21.00	(13.0, 28.0)	(17.42, 24.58)
WEEK 72	8	22.88	5.38	23.50	(11.0, 28.0)	(18.37, 27.38)
WEEK 84	9	21.78	5.89	24.00	(12.0, 28.0)	(17.25, 26.31)
WEEK 96	6	22.00	6.84	25.50	(11.0, 28.0)	(14.82, 29.18)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	5	20.60	5.59	22.00	(11.0, 25.0)	(13.65, 27.55)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	5	16.60	7.96	21.00	(7.0, 24.0)	(6.72, 26.48)
WEEK 168	4	24.00	3.37	25.50	(19.0, 26.0)	(18.64, 29.36)
WEEK 192	2	27.50	0.71	27.50	(27.0, 28.0)	(21.15, 33.85)
WEEK 216	2	17.00	1.41	17.00	(16.0, 18.0)	(4.29, 29.71)
WEEK 240	2	19.50	6.36	19.50	(15.0, 24.0)	(-37.68, 76.68)
WEEK 264	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 288	2	18.50	3.54	18.50	(16.0, 21.0)	(-13.27, 50.27)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	1	10.00	-	10.00	(10.0, 10.0)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	13	16.36	6.24	17.00	(4.7, 25.0)	(12.59, 20.13)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.2
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Age - Unmet Medical Need Population
 Age: >=65 years

Change from Baseline	Bosutinib (N=24)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	13	-1.15	3.58	0.00	(-8.0, 3.0)	(-3.32, 1.01)
WEEK 8	11	0.73	4.20	0.00	(-6.0, 9.0)	(-2.09, 3.55)
WEEK 12	10	0.62	3.56	0.58	(-5.0, 6.0)	(-1.93, 3.17)
WEEK 24	11	0.73	5.06	0.00	(-6.0, 11.0)	(-2.67, 4.13)
WEEK 36	8	2.50	5.13	2.50	(-6.0, 10.0)	(-1.79, 6.79)
WEEK 48	8	1.00	3.42	1.00	(-4.0, 6.0)	(-1.86, 3.86)
WEEK 60	7	1.86	2.19	2.00	(-2.0, 5.0)	(-0.17, 3.89)
WEEK 72	6	3.67	4.32	4.50	(-4.0, 8.0)	(-0.87, 8.20)
WEEK 84	6	2.00	4.29	2.50	(-3.0, 7.0)	(-2.50, 6.50)
WEEK 96	4	2.50	5.69	2.50	(-4.0, 9.0)	(-6.55, 11.55)
WEEK 108	0	-	-	-	(-	(-)
WEEK 120	4	0.25	3.40	1.00	(-4.0, 3.0)	(-5.17, 5.67)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	4	-1.75	4.50	-0.50	(-8.0, 2.0)	(-8.91, 5.41)
WEEK 168	3	3.67	4.16	5.00	(-1.0, 7.0)	(-6.68, 14.01)
WEEK 192	2	5.00	5.66	5.00	(1.0, 9.0)	(-45.82, 55.82)
WEEK 216	2	-5.50	6.36	-5.50	(-10.0, -1.0)	(-62.68, 51.68)
WEEK 240	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-)
WEEK 264	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-)
WEEK 288	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-)
WEEK 312	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP	8	-2.54	4.53	-4.00	(-8.3, 4.0)	(-6.33, 1.25)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

Observed Value	Bosutinib (N=52)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	43	17.35	6.96	18.00	(0.0, 28.0)	(15.21, 19.49)
WEEK 4	33	19.19	5.85	20.00	(1.0, 28.0)	(17.11, 21.26)
WEEK 8	28	18.36	6.08	17.50	(0.0, 28.0)	(16.01, 20.72)
WEEK 12	27	20.10	5.33	20.00	(9.0, 28.0)	(18.00, 22.21)
WEEK 24	22	19.95	5.85	20.50	(6.0, 28.0)	(17.36, 22.55)
WEEK 36	19	20.91	5.25	22.00	(6.0, 28.0)	(18.38, 23.44)
WEEK 48	16	20.06	4.97	21.00	(10.0, 28.0)	(17.41, 22.71)
WEEK 60	14	20.36	5.23	21.00	(8.0, 28.0)	(17.34, 23.38)
WEEK 72	14	20.79	5.86	22.50	(9.0, 28.0)	(17.40, 24.17)
WEEK 84	15	20.67	5.37	21.00	(9.0, 28.0)	(17.69, 23.64)
WEEK 96	12	20.75	6.43	21.50	(8.0, 28.0)	(16.67, 24.83)
WEEK 108	2	21.50	0.71	21.50	(21.0, 22.0)	(15.15, 27.85)
WEEK 120	9	19.78	5.17	21.00	(11.0, 25.0)	(15.81, 23.75)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	8	16.38	7.56	19.00	(7.0, 24.0)	(10.06, 22.69)
WEEK 168	8	20.38	6.16	21.50	(8.0, 26.0)	(15.22, 25.53)
WEEK 192	5	19.80	8.64	21.00	(7.0, 28.0)	(9.07, 30.53)
WEEK 216	5	17.00	4.95	18.00	(9.0, 21.0)	(10.85, 23.15)
WEEK 240	6	18.83	5.12	19.50	(11.0, 24.0)	(13.47, 24.20)
WEEK 264	3	21.00	2.00	21.00	(19.0, 23.0)	(16.05, 25.97)
WEEK 288	4	17.25	6.24	18.50	(9.0, 23.0)	(7.32, 27.18)
WEEK 312	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 336	2	15.50	7.78	15.50	(10.0, 21.0)	(-54.38, 85.38)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	25	16.55	5.93	17.00	(4.7, 26.0)	(14.10, 18.99)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 1

Change from Baseline	Bosutinib (N=52)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
WEEK 4	26	0.50	3.46	1.00	(-8.0, 6.0)	(-0.90, 1.90)
WEEK 8	22	1.11	3.55	0.50	(-4.0, 9.0)	(-0.46, 2.69)
WEEK 12	21	1.04	3.92	1.00	(-6.0, 12.0)	(-0.74, 2.82)
WEEK 24	19	0.72	4.74	0.00	(-8.0, 11.0)	(-1.56, 3.00)
WEEK 36	15	1.18	5.39	2.00	(-11.0, 10.0)	(-1.81, 4.16)
WEEK 48	14	0.26	4.17	1.83	(-9.0, 6.0)	(-2.14, 2.67)
WEEK 60	12	0.56	4.42	1.50	(-8.0, 6.0)	(-2.25, 3.36)
WEEK 72	12	0.22	4.93	0.00	(-7.0, 8.0)	(-2.91, 3.36)
WEEK 84	12	-0.11	5.15	1.50	(-8.0, 7.0)	(-3.36, 3.16)
WEEK 96	10	-0.13	5.93	1.00	(-9.0, 9.0)	(-4.37, 4.11)
WEEK 108	2	0.00	4.24	0.00	(-3.0, 3.0)	(-38.12, 38.12)
WEEK 120	8	0.08	3.58	0.50	(-5.0, 4.7)	(-2.91, 3.08)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	7	-2.19	4.49	0.00	(-9.0, 2.0)	(-6.34, 1.96)
WEEK 168	7	0.38	5.32	-0.33	(-8.0, 7.0)	(-4.54, 5.31)
WEEK 192	5	-0.47	6.54	-0.33	(-9.0, 9.0)	(-8.59, 7.65)
WEEK 216	5	-3.80	4.76	-3.00	(-10.0, 2.0)	(-9.72, 2.12)
WEEK 240	5	0.73	4.88	2.67	(-5.0, 5.0)	(-5.33, 6.80)
WEEK 264	3	0.33	4.73	2.00	(-5.0, 4.0)	(-11.41, 12.07)
WEEK 288	3	-0.33	5.86	2.00	(-7.0, 4.0)	(-14.89, 14.22)
WEEK 312	1	2.00	-	2.00	(-2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 336	1	2.00	-	2.00	(-2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 360	1	2.00	-	2.00	(-2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(-2.0, 2.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	20	-1.68	4.33	-1.50	(-12.0, 4.0)	(-3.71, 0.34)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

Observed Value	Bosutinib (N=14)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	12	19.08	6.29	21.00	(7.0, 28.0)	(15.09, 23.08)
WEEK 4	12	16.67	6.44	20.00	(6.0, 24.0)	(12.57, 20.76)
WEEK 8	11	19.36	4.59	21.00	(8.0, 25.0)	(16.28, 22.45)
WEEK 12	9	19.56	5.53	21.00	(9.0, 28.0)	(15.31, 23.80)
WEEK 24	8	17.75	4.65	18.50	(7.0, 22.0)	(13.86, 21.64)
WEEK 36	6	18.17	2.56	18.00	(15.0, 21.0)	(15.48, 20.86)
WEEK 48	6	19.00	6.03	20.50	(9.0, 27.0)	(12.67, 25.33)
WEEK 60	5	18.60	6.84	21.00	(7.0, 25.0)	(10.11, 27.09)
WEEK 72	4	18.00	6.48	19.50	(9.0, 24.0)	(7.65, 28.31)
WEEK 84	3	13.67	6.66	12.00	(8.0, 21.0)	(-2.87, 30.21)
WEEK 96	3	15.67	7.57	19.00	(7.0, 21.0)	(-3.14, 34.48)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	3	17.00	7.81	21.00	(8.0, 22.0)	(-2.40, 36.40)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	3	16.67	8.39	21.00	(7.0, 22.0)	(-4.17, 37.50)
WEEK 168	3	13.00	7.21	11.00	(7.0, 21.0)	(-4.91, 30.91)
WEEK 192	3	18.33	7.37	21.00	(10.0, 24.0)	(0.02, 36.64)
WEEK 216	2	16.00	12.73	16.00	(7.0, 25.0)	(-98.36, 130.36)
WEEK 240	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	8	17.13	5.33	19.00	(7.0, 22.0)	(12.67, 21.58)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 2

	Bosutinib (N=14)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	12	-2.42	2.68	-1.50	(-7.0, 1.0)	(-4.12, -0.71)
WEEK 8	11	-0.82	3.97	-1.00	(-6.0, 9.0)	(-3.49, 1.85)
WEEK 12	9	-0.33	5.48	0.00	(-7.0, 11.0)	(-4.54, 3.88)
WEEK 24	8	-2.63	5.71	-2.50	(-11.0, 8.0)	(-7.39, 2.14)
WEEK 36	5	-0.80	8.76	0.00	(-13.0, 11.0)	(-11.67, 10.07)
WEEK 48	5	0.80	5.54	0.00	(-5.0, 10.0)	(-6.08, 7.68)
WEEK 60	4	0.50	6.56	0.00	(-7.0, 9.0)	(-9.93, 10.93)
WEEK 72	4	1.50	8.58	-1.50	(-5.0, 14.0)	(-12.16, 15.16)
WEEK 84	3	-1.33	4.16	0.00	(-6.0, 2.0)	(-11.66, 9.01)
WEEK 96	3	0.67	8.02	0.00	(-7.0, 9.0)	(-19.26, 20.59)
WEEK 108	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 120	3	2.00	9.17	0.00	(-6.0, 12.0)	(-20.77, 24.77)
WEEK 132	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 144	3	1.67	9.61	0.00	(-7.0, 12.0)	(-22.20, 25.54)
WEEK 168	3	-2.00	4.36	0.00	(-7.0, 1.0)	(-12.83, 8.83)
WEEK 192	3	3.33	9.45	0.00	(-4.0, 14.0)	(-20.15, 26.81)
WEEK 216	2	4.00	15.56	4.00	(-7.0, 15.0)	(-135.8, 143.77)
WEEK 240	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 264	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 288	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 312	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 336	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 360	0	-	-	-	(-	(-
WEEK 384	0	-	-	-	(-	(-
TREATMENT COMP	8	-1.75	4.06	-0.50	(-7.0, 5.0)	(-5.15, 1.65)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

Observed Value	Bosutinib (N=7)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	5	18.80	5.81	18.00	(12.0, 28.0)	(11.59, 26.01)
WEEK 4	5	16.60	7.47	16.00	(10.0, 28.0)	(7.32, 25.88)
WEEK 8	5	17.60	6.80	17.00	(9.0, 28.0)	(9.15, 26.05)
WEEK 12	5	18.80	6.06	15.00	(14.0, 28.0)	(11.28, 26.32)
WEEK 24	4	13.75	2.22	14.00	(11.0, 16.0)	(10.22, 17.28)
WEEK 36	4	18.75	6.50	17.00	(13.0, 28.0)	(8.41, 29.09)
WEEK 48	4	17.25	3.77	17.00	(13.0, 22.0)	(11.24, 23.26)
WEEK 60	4	15.00	3.83	14.00	(12.0, 20.0)	(8.91, 21.09)
WEEK 72	4	19.33	3.86	18.67	(16.0, 24.0)	(13.15, 25.47)
WEEK 84	4	18.00	4.32	17.00	(14.0, 24.0)	(11.13, 24.87)
WEEK 96	3	15.67	2.52	16.00	(13.0, 18.0)	(9.42, 21.92)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	2	20.00	11.31	20.00	(12.0, 28.0)	(-81.65, 121.65)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	23.00	7.07	23.00	(18.0, 28.0)	(-40.53, 86.53)
WEEK 168	2	21.00	9.90	21.00	(14.0, 28.0)	(-67.94, 109.94)
WEEK 192	1	12.00	-	12.00	(12.0, 12.0)	(- , -)
WEEK 216	1	18.00	-	18.00	(18.0, 18.0)	(- , -)
WEEK 240	1	12.00	-	12.00	(12.0, 12.0)	(- , -)
WEEK 264	1	18.00	-	18.00	(18.0, 18.0)	(- , -)
WEEK 288	1	16.00	-	16.00	(16.0, 16.0)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	4	17.00	7.07	18.00	(8.0, 24.0)	(5.75, 28.25)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.3
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by Region – Unmet Medical Need Population
 Region: Region 3

	Bosutinib (N=7)				
	n	Mean	Std Dev	Median	Range
Change from Baseline					
WEEK 4	4	-0.75	0.96	-0.50	(-2.0, 0.0)
WEEK 8	5	-1.20	1.30	-1.00	(-3.0, 0.0)
WEEK 12	5	0.00	3.08	0.00	(-4.0, 3.0)
WEEK 24	4	-5.25	5.32	-3.50	(-13.0, -1.0)
WEEK 36	4	-0.25	0.96	-0.50	(-1.0, 1.0)
WEEK 48	4	-1.75	2.99	-1.00	(-6.0, 3.0)
WEEK 60	4	-4.00	8.37	-1.50	(-16.0, 3.0)
WEEK 72	4	0.33	8.23	4.17	(-12.0, 5.0)
WEEK 84	4	-1.00	3.56	-2.00	(-4.0, 4.0)
WEEK 96	3	-4.00	7.00	-1.00	(-12.0, 4.0)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 120	2	4.50	6.36	4.50	(0.0, 9.0)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 144	2	7.50	2.12	7.50	(6.0, 9.0)
WEEK 168	2	5.50	4.95	5.50	(2.0, 9.0)
WEEK 192	1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)
WEEK 216	1	6.00	-	6.00	(6.0, 6.0)
WEEK 240	1	0.00	-	0.00	(0.0, 0.0)
WEEK 264	1	6.00	-	6.00	(6.0, 6.0)
WEEK 288	1	4.00	-	4.00	(4.0, 4.0)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)
TREATMENT COMP	3	1.00	4.36	3.00	(-4.0, 4.0)

Abbreviations: CI=confidence interval; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.

Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Note: Region 1 = United States, Canada, and Western Europe; Region 2 = Eastern Europe, Latin America, and South America; Region 3 = Rest of World.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)						
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI	
SCREENING	11	20.09	5.74	21.00	(10.0, 28.0)	(16.24, 23.94)	
WEEK 4	12	19.43	5.22	20.00	(8.0, 26.0)	(16.12, 22.75)	
WEEK 8	12	21.08	4.58	20.50	(14.0, 28.0)	(18.17, 23.99)	
WEEK 12	10	21.80	4.96	22.00	(11.0, 28.0)	(18.25, 25.35)	
WEEK 24	9	20.78	5.52	22.00	(11.0, 27.0)	(16.54, 25.02)	
WEEK 36	9	22.00	4.27	22.00	(15.0, 28.0)	(18.72, 25.28)	
WEEK 48	10	20.30	4.14	20.50	(13.0, 27.0)	(17.34, 23.26)	
WEEK 60	8	20.38	3.34	20.50	(16.0, 25.0)	(17.59, 23.16)	
WEEK 72	5	23.40	0.89	24.00	(22.0, 24.0)	(22.23, 24.51)	
WEEK 84	6	19.50	4.72	19.50	(12.0, 26.0)	(14.54, 24.46)	
WEEK 96	5	20.00	4.64	19.00	(16.0, 28.0)	(14.24, 25.76)	
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)	
WEEK 120	4	23.25	3.20	22.00	(21.0, 28.0)	(18.16, 28.34)	
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)	
WEEK 144	4	20.00	7.96	21.50	(9.0, 28.0)	(7.34, 32.66)	
WEEK 168	4	21.00	7.70	22.50	(11.0, 28.0)	(8.74, 33.26)	
WEEK 192	2	26.00	2.83	26.00	(24.0, 28.0)	(0.59, 51.41)	
WEEK 216	2	21.50	4.95	21.50	(18.0, 25.0)	(-22.97, 65.97)	
WEEK 240	2	19.50	6.36	19.50	(15.0, 24.0)	(-37.68, 76.68)	
WEEK 264	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)	
WEEK 288	2	18.50	3.54	18.50	(16.0, 21.0)	(-13.27, 50.27)	
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)	
WEEK 336	1	10.00	-	10.00	(10.0, 10.0)	(- , -)	
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)	
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)	
TREATMENT COMP	7	14.95	5.11	16.00	(4.7, 21.0)	(10.23, 19.68)	

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.
 Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

CML-Phase: CP2L	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	10	-0.70	2.36	-0.50	(-4.0, 3.0)	(-2.39, 0.99)
WEEK 8	10	0.90	3.45	0.00	(-3.0, 9.0)	(-1.57, 3.37)
WEEK 12	8	2.50	4.21	1.00	(-2.0, 11.0)	(-1.02, 6.02)
WEEK 24	8	0.50	6.95	-1.50	(-11.0, 11.0)	(-5.31, 6.31)
WEEK 36	7	1.57	8.79	1.00	(-13.0, 11.0)	(-6.56, 9.70)
WEEK 48	8	1.13	5.57	1.00	(-9.0, 10.0)	(-3.53, 5.78)
WEEK 60	6	0.83	5.15	1.00	(-6.0, 9.0)	(-4.58, 6.24)
WEEK 72	5	5.20	7.26	5.00	(-6.0, 14.0)	(-3.81, 14.21)
WEEK 84	5	1.00	4.85	2.00	(-6.0, 7.0)	(-5.02, 7.02)
WEEK 96	4	2.00	8.72	4.00	(-9.0, 9.0)	(-11.87, 15.87)
WEEK 108	0	-	-	-	(-	(-)
WEEK 120	3	8.00	4.58	9.00	(3.0, 12.0)	(-3.38, 19.38)
WEEK 132	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 144	3	7.67	5.13	9.00	(2.0, 12.0)	(-5.08, 20.41)
WEEK 168	3	5.67	4.16	7.00	(1.0, 9.0)	(-4.68, 16.01)
WEEK 192	2	11.50	3.54	11.50	(9.0, 14.0)	(-20.27, 43.27)
WEEK 216	2	7.00	11.31	7.00	(-1.0, 15.0)	(-94.65, 108.65)
WEEK 240	1	5.00	-	5.00	(5.0, 5.0)	(-)
WEEK 264	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-)
WEEK 288	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(-)
WEEK 312	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 336	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 360	0	-	-	-	(-)	(-)
WEEK 384	0	-	-	-	(-)	(-)
TREATMENT COMP	5	-6.67	4.07	-7.00	(-12.0, -1.0)	(-11.72, -1.61)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	22	18.50	5.90	19.00	(7.0, 28.0)	(15.88, 21.12)
WEEK 4	20	17.85	5.53	19.00	(8.0, 28.0)	(15.26, 20.44)
WEEK 8	19	18.06	5.42	17.00	(8.0, 28.0)	(15.45, 20.67)
WEEK 12	20	18.49	5.60	18.50	(9.0, 28.0)	(15.87, 21.11)
WEEK 24	17	17.24	5.18	18.00	(7.0, 27.0)	(14.57, 19.90)
WEEK 36	11	19.36	4.30	18.00	(13.0, 28.0)	(16.48, 22.25)
WEEK 48	11	17.27	5.48	18.00	(9.0, 26.0)	(13.59, 20.95)
WEEK 60	11	16.82	6.65	20.00	(7.0, 26.0)	(12.35, 21.28)
WEEK 72	11	17.12	5.87	17.00	(9.0, 28.0)	(13.18, 21.06)
WEEK 84	10	16.90	6.28	17.00	(8.0, 27.0)	(12.41, 21.39)
WEEK 96	8	15.63	7.09	14.50	(7.0, 26.0)	(9.70, 21.55)
WEEK 108	1	22.00	-	22.00	(22.0, 22.0)	(- , -)
WEEK 120	7	15.43	6.35	12.00	(8.0, 24.0)	(9.56, 21.30)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	6	13.67	7.42	12.50	(7.0, 22.0)	(5.88, 21.45)
WEEK 168	6	16.50	8.02	17.50	(7.0, 26.0)	(8.08, 24.92)
WEEK 192	4	12.50	6.03	11.00	(7.0, 21.0)	(2.91, 22.09)
WEEK 216	4	13.75	6.80	13.50	(7.0, 21.0)	(2.93, 24.57)
WEEK 240	3	15.67	7.23	12.00	(11.0, 24.0)	(-2.30, 33.64)
WEEK 264	2	20.50	3.54	20.50	(18.0, 23.0)	(-11.27, 52.27)
WEEK 288	3	16.00	7.00	16.00	(9.0, 23.0)	(-1.39, 33.39)
WEEK 312	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 336	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 360	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 384	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	18	16.61	6.06	17.00	(7.0, 25.0)	(13.60, 19.62)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

CML-Phase: CP3L+CP4L	Bosutinib (N=26)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	17	-0.88	3.76	-1.00	(-7.0, 6.0)	(-2.81, 1.05)
WEEK 8	17	-0.36	3.45	0.00	(-6.0, 7.0)	(-2.14, 1.41)
WEEK 12	19	-0.11	4.45	0.00	(-7.0, 12.0)	(-2.26, 2.03)
WEEK 24	16	-2.00	5.47	-2.50	(-13.0, 7.0)	(-4.91, 0.91)
WEEK 36	10	1.10	2.56	1.50	(-4.0, 5.0)	(-0.73, 2.93)
WEEK 48	11	-0.91	3.56	0.00	(-6.0, 5.0)	(-3.30, 1.48)
WEEK 60	11	-1.36	6.62	0.00	(-16.0, 6.0)	(-5.81, 3.09)
WEEK 72	11	-1.06	5.70	0.00	(-12.0, 7.0)	(-4.89, 2.77)
WEEK 84	10	-1.00	4.29	-1.50	(-7.0, 6.0)	(-4.07, 2.07)
WEEK 96	8	-2.63	6.09	-2.00	(-12.0, 5.0)	(-7.72, 2.47)
WEEK 108	1	3.00	-	3.00	(3.0, 3.0)	(- , -)
WEEK 120	7	-1.43	3.55	0.00	(-6.0, 3.0)	(-4.71, 1.86)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	6	-2.83	6.05	-3.50	(-9.0, 6.0)	(-9.18, 3.51)
WEEK 168	6	-0.67	5.57	1.00	(-8.0, 5.0)	(-6.52, 5.18)
WEEK 192	4	-3.25	4.27	-2.00	(-9.0, 0.0)	(-10.05, 3.55)
WEEK 216	4	-1.50	6.56	-2.50	(-7.0, 6.0)	(-11.93, 8.93)
WEEK 240	3	0.00	5.00	0.00	(-5.0, 5.0)	(-12.42, 12.42)
WEEK 264	2	5.00	1.41	5.00	(4.0, 6.0)	(-7.71, 17.71)
WEEK 288	3	0.33	6.35	4.00	(-7.0, 4.0)	(-15.44, 16.11)
WEEK 312	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 336	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 360	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
WEEK 384	1	2.00	-	2.00	(2.0, 2.0)	(- , -)
TREATMENT COMP	16	-0.63	3.18	0.00	(-7.0, 4.0)	(-2.32, 1.07)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=15)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	13	17.51	8.50	18.00	(4.7, 28.0)	(12.37, 22.65)
WEEK 4	11	20.00	6.31	22.00	(6.0, 28.0)	(15.76, 24.24)
WEEK 8	5	20.40	3.51	22.00	(15.0, 24.0)	(16.05, 24.75)
WEEK 12	6	23.00	4.15	24.00	(17.0, 27.0)	(18.65, 27.35)
WEEK 24	5	22.20	4.71	24.00	(16.0, 28.0)	(16.35, 28.05)
WEEK 36	6	20.39	5.00	20.17	(14.0, 26.0)	(15.14, 25.64)
WEEK 48	3	24.00	4.58	25.00	(19.0, 28.0)	(12.62, 35.38)
WEEK 60	2	24.50	4.95	24.50	(21.0, 28.0)	(-19.97, 68.97)
WEEK 72	4	24.00	2.71	23.00	(22.0, 28.0)	(19.69, 28.31)
WEEK 84	4	22.50	4.65	22.50	(17.0, 28.0)	(15.09, 29.91)
WEEK 96	3	24.33	3.79	26.00	(20.0, 27.0)	(14.93, 33.74)
WEEK 108	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 120	2	23.50	2.12	23.50	(22.0, 25.0)	(4.44, 42.56)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	2	24.00	0.00	24.00	(24.0, 24.0)	(- , -)
WEEK 168	2	22.50	3.54	22.50	(20.0, 25.0)	(-9.27, 54.27)
WEEK 192	2	24.00	4.24	24.00	(21.0, 27.0)	(-14.12, 62.12)
WEEK 216	2	18.50	3.54	18.50	(16.0, 21.0)	(-13.27, 50.27)
WEEK 240	1	20.00	-	20.00	(20.0, 20.0)	(- , -)
WEEK 264	1	19.00	-	19.00	(19.0, 19.0)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	20.67	5.65	21.50	(12.0, 26.0)	(14.74, 26.59)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population
 CML-Phase: AP

		Bosutinib (N=15)				
		n	Mean	Std Dev	Median	Range
						95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4		9	0.11	2.85	0.00	(-4.0, 5.0)
WEEK 8		4	2.25	5.56	2.00	(-2.08, 2.30)
WEEK 12		4	-1.25	2.06	-1.00	(-6.60, 11.10)
WEEK 24		5	0.00	2.74	0.00	(-4.53, 2.03)
WEEK 36		5	-2.40	6.02	0.00	(-3.40, 3.40)
WEEK 48		3	0.00	3.61	1.00	(-9.88, 5.08)
WEEK 60		2	-0.50	3.54	-0.50	(-8.96, 8.96)
WEEK 72		3	-0.67	2.52	-1.00	(-32.27, 31.27)
WEEK 84		3	-3.00	5.00	-3.00	(-6.92, 5.92)
WEEK 96		3	-0.67	3.06	0.00	(-15.42, 9.42)
WEEK 108		1	-3.00	-	-3.00	(-8.26, 6.92)
WEEK 120		2	-1.50	0.71	-1.50	(-7.85, 4.85)
WEEK 132		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 144		2	-1.00	1.41	-1.00	(- , -)
WEEK 168		2	-2.50	2.12	-2.50	(-13.71, 11.71)
WEEK 192		2	-1.00	2.83	-1.00	(-21.56, 16.56)
WEEK 216		2	-6.50	4.95	-6.50	(-26.41, 24.41)
WEEK 240		1	-4.00	-	-4.00	(-50.97, 37.97)
WEEK 264		1	-5.00	-	-5.00	(- , -)
WEEK 288		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 312		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 336		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 360		0	-	-	-	(- , -)
WEEK 384		0	-	-	-	(- , -)
TREATMENT COMP		5	0.60	4.16	1.00	(-4.56, 5.76)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

Observed Value	Bosutinib (N=17)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
SCREENING	14	15.24	6.51	17.17	(0.0, 23.0)	(11.48, 19.00)
WEEK 4	7	15.14	8.63	15.00	(1.0, 26.0)	(7.16, 23.12)
WEEK 8	8	14.63	7.33	15.50	(0.0, 23.0)	(8.50, 20.75)
WEEK 12	5	17.40	4.22	19.00	(12.0, 22.0)	(12.16, 22.64)
WEEK 24	3	15.00	6.56	14.00	(9.0, 22.0)	(-1.29, 31.29)
WEEK 36	3	16.00	8.72	20.00	(6.0, 22.0)	(-5.66, 37.66)
WEEK 48	2	19.50	2.12	19.50	(18.0, 21.0)	(0.44, 38.56)
WEEK 60	2	20.50	0.71	20.50	(20.0, 21.0)	(14.15, 26.85)
WEEK 72	2	19.50	7.78	19.50	(14.0, 25.0)	(-50.38, 89.38)
WEEK 84	2	23.50	3.54	23.50	(21.0, 26.0)	(-8.27, 55.27)
WEEK 96	2	22.50	3.54	22.50	(20.0, 25.0)	(-9.27, 54.27)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	1	21.00	-	21.00	(21.0, 21.0)	(- , -)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	1	17.00	-	17.00	(17.0, 17.0)	(- , -)
WEEK 168	1	16.00	-	16.00	(16.0, 16.0)	(- , -)
WEEK 192	1	16.00	-	16.00	(16.0, 16.0)	(- , -)
WEEK 216	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 240	1	19.00	-	19.00	(19.0, 19.0)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	6	15.17	5.00	15.00	(9.0, 22.0)	(9.92, 20.41)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015

Table 1006.3002.5.4
 Bosutinib B1871006
 FACT Questionnaire: Observed Means and Change from Baseline of Functional Well-Being by CML-Phase – Unmet Medical Need Population

CML-Phase: BP	Bosutinib (N=17)					
	n	Mean	Std Dev	Median	Range	95% CI
Change from Baseline						
WEEK 4	6	0.33	4.46	2.00	(-8.0, 4.0)	(-4.34, 5.01)
WEEK 8	7	-0.33	2.87	-1.00	(-3.3, 4.0)	(-2.99, 2.32)
WEEK 12	4	1.50	4.04	2.50	(-4.0, 5.0)	(-4.93, 7.93)
WEEK 24	2	-0.17	3.06	-0.17	(-2.3, 2.0)	(-27.70, 27.36)
WEEK 36	2	1.33	3.30	1.33	(-1.0, 3.7)	(-28.31, 30.98)
WEEK 48	1	1.67	-	1.67	(1.7, 1.7)	(- , -)
WEEK 60	1	3.67	-	3.67	(3.7, 3.7)	(- , -)
WEEK 72	1	-2.33	-	-2.33	(-2.3, -2.3)	(- , -)
WEEK 84	1	4.67	-	4.67	(4.7, 4.7)	(- , -)
WEEK 96	1	3.67	-	3.67	(3.7, 3.7)	(- , -)
WEEK 108	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 120	1	4.67	-	4.67	(4.7, 4.7)	(- , -)
WEEK 132	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 144	1	0.67	-	0.67	(0.7, 0.7)	(- , -)
WEEK 168	1	-0.33	-	-0.33	(-0.3, -0.3)	(- , -)
WEEK 192	1	-0.33	-	-0.33	(-0.3, -0.3)	(- , -)
WEEK 216	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 240	1	2.67	-	2.67	(2.7, 2.7)	(- , -)
WEEK 264	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 288	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 312	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 336	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 360	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
WEEK 384	0	-	-	-	(- , -)	(- , -)
TREATMENT COMP	5	-0.87	4.25	-1.00	(-6.0, 4.0)	(-6.15, 4.41)

Abbreviations: AP = accelerated phase; BP = blast phase; CI=confidence interval; CML=chronic myelogenous leukemia; CP2L = chronic phase second line; CP3L = chronic phase third line; CP4L = chronic phase fourth line; FACT=Functional Assessment of Cancer Therapy; N=number of patients; Std Dev=standard deviation.
 Note: TREATMENT COMP = Treatment Completion Visit.

Cutoff Date: 02OCT2015