

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bosutinib (Bosulif<sup>®</sup>)*

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

**Modul 4 A**

*Ph+ CML in der CP, AP und BK*

*nach Vorbehandlung mit mindestens einem TKI und bei der  
Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete  
Behandlungsoption angesehen werden*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>11</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>12</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>16</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	34
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	37
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	49
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	49
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	52
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	53
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	54
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	55
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	57
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	59
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	61
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	62
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	62
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	65
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	65

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	66
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	66
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	66
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	66
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	67
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	67
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	69
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	70
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	70
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	70
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	71
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	71
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	72
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	72
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	73
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	73
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	74
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	74
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	76
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	76
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	96
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	98
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen .....	98
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen .....	103
4.3.2.3.3.3	Molekulares Ansprechen – weitere Untersuchungen .....	108
4.3.2.3.3.4	Zytogenetisches Ansprechen – weitere Untersuchungen .....	112
4.3.2.3.3.5	Hämatologisches Ansprechen – weitere Untersuchungen.....	121
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen .....	128
4.3.2.3.3.7	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen.....	135
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	139
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	149
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	156
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	156
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	157
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	158
4.4.4	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens....	159
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	168
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	168
4.5.2	Begründung für die Vorlage nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	168

4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	169
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	169
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	170
4.7	Referenzliste.....	171
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>177</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>178</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund .....</b>		<b>179</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der abgebrochenen Studien .....</b>		<b>180</b>
<b>Anhang 4-E : Liste der laufenden Studien.....</b>		<b>181</b>
<b>Anhang 4-F : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT.....</b>		<b>182</b>
<b>Anhang 4-G : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>192</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	31
Tabelle 4-2: Hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen.....	43
Tabelle 4-3: Definitionen des Therapieansprechens .....	44
Tabelle 4-4: Definition des unzureichenden Ansprechens und der Resistenz auf Tyrosinkinaseinhibitoren.....	45
Tabelle 4-5: Gutes zytogenetisches Ansprechen und Progression/Tod bzw. Gesamtüberleben bei Patienten mit multiplem TKI-Versagen .....	46
Tabelle 4-6: Kriterien zur Identifikation der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht aus Studie 3160A4-200.....	52
Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	55
Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	58
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	63
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	67
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	67
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	68

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	68
Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	69
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	71
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	71
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	72
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-30: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	75
Tabelle 4-31: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-33: Kohorten der Studie 3160A4-200 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML - <i>Zweitlinientherapie</i> (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Zweitlinientherapie</i> (Baseline Charakteristika, ECOG Performance Status und vorangegangene Therapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Zweitlinientherapie</i> (vorhergehende Krebstherapie)– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Zweitlinientherapie</i> (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	83
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Baseline Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Baseline Charakteristika, ECOG Performance Status und vorangegangene Therapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Vorhergehende Krebstherapie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	85
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML- <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	86
Tabelle 4-43: Definitionen der fortgeschrittenen Phasen:.....	87
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Baseline Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	87
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Baseline Charakteristika, ECOG Performance Status und vorangegangene Therapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	87
Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Vorhergehende Krebstherapie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	88
Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie); Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	89
Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Charakteristika); Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-51: Verzerrungspotenzial auf Studienebene aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	98
Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben .....	98
Tabelle 4-54 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach einem bzw. zwei Jahren – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	99
Tabelle 4-55 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach einem bzw. zwei Jahren – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	100

Tabelle 4-56 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach einem bzw. zwei Jahren – Patienten mit <i>fortgeschrittener</i> CML.....	101
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben .....	103
Tabelle 4-58 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	105
Tabelle 4-59 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	106
Tabelle 4-60 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit <i>fortgeschrittener</i> CML .....	107
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunktes Molekulares Ansprechen .....	108
Tabelle 4-62: Ergebnisse zur kumulativen MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	109
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	110
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Dauer des MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	110
Tabelle 4-65: Ergebnisse für MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	111
Tabelle 4-66: Operationalisierung des Endpunktes zytogenetisches Ansprechen .....	113
Tabelle 4-67: Ergebnisse für MCyR zu Woche 24 (Primärer Endpunkt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	115
Tabelle 4-68: Ergebnisse für MCyR (Kumulative Rate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	115
Tabelle 4-69: Ergebnisse für Dauer des MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	116
Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	116
Tabelle 4-71: Ergebnisse für die kumulative MCyR-Rate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	118

Tabelle 4-72: Kaplan-Meier-Schätzer für die Dauer des MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> .....	119
Tabelle 4-73: Zeit bis zum Erreichen des MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	120
Tabelle 4-74: Ergebnisse für MCyR-Rate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit <i>fortgeschrittener</i> CML (Referenzpopulation) ....	121
Tabelle 4-75: Operationalisierung des Endpunktes Hämatologisches Ansprechen.....	122
Tabelle 4-76: Ergebnisse für CHR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	124
Tabelle 4-77: Ergebnisse für Dauer der CHR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	125
Tabelle 4-78: Ergebnisse für CHR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	126
Tabelle 4-79: Ergebnisse für OHR (MHR, CHR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit <i>fortgeschrittener</i> CML (Referenzpopulation)	127
Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Leu Fragebogens.....	128
Tabelle 4-81: Ergebnisse für FACT-Leu (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	129
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den EQ-5D momentaner Gesundheitszustand (VAS) (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	131
Tabelle 4-83: Ergebnisse für FACT-Leu (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	131
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den EQ-5D momentaner Gesundheitszustand (VAS) (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	133
Tabelle 4-85: Ergebnisse für FACT-Leu (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – <i>Patienten mit fortgeschrittener CML</i> .....	134
Tabelle 4-86: Ergebnisse für den EQ-5D momentaner Gesundheitszustand (VAS) (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit <i>fortgeschrittener</i> CML (Referenzpopulation).....	135
Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse) .....	135

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> (Referenzpopulation).....	136
Tabelle 4-89: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i> (Referenzpopulation) .....	137
Tabelle 4-90: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit <i>fortgeschrittener CML</i> (Referenzpopulation).....	137
Tabelle 4-91: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in allen Phasen der CML <i>Zweit- und Dritt- /bzw. Viertlinientherapie</i> ; <i>Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht</i> .....	138
Tabelle 4-92: Resultate zum Therapieansprechen für Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, die in <i>Zweilinietherapie</i> mit Bosutinib behandelt wurden getrennt nach Imatinib-Resistenz oder Imatinib-Intoleranz als Grund für das Versagen von Imatinib .....	139
Tabelle 4-93: Resultate zum Therapieansprechen für Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, die in <i>Drittlinientherapie</i> mit Bosutinib behandelt wurden getrennt nach Grund für das Versagen der vorherigen TKI Therapien (Resistenz oder Intoleranz) .....	140
Tabelle 4-94: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der CP der CML <i>Zweitlinientherapie</i> .....	141
Tabelle 4-95: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der CP der CML <i>Drittlinientherapie</i> .....	142
Tabelle 4-96: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der <i>Akzelerierten Phase</i> der CML.....	143
Tabelle 4-97: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der <i>Blastenkrise</i> der CML .....	144
Tabelle 4-98: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib – <i>Viertlinientherapie</i> .....	145
Tabelle 4-99: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib – <i>Akzelerierte Phase, Viertlinientherapie</i> .....	145
Tabelle 4-100: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib – <i>Blastenkrise, Viertlinientherapie</i> .....	147
Tabelle 4-101: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – <i>Compassionate Use</i> .....	148

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der Studie 3160A4-200.....	150
Tabelle 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	158
Tabelle 4-104: Ansprechen auf Bosutinib in Abhängigkeit vom Typ der BCR-ABL-Mutation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der auswertbaren CML-Population (chronische Phase): Vortherapie Imatinib und Dasatinib und/ oder Nilotinib (Dritt- bzw. Viertlinie) .....	166
Tabelle 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens .....	168
Tabelle 4-106 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	180
Tabelle 4-107 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel.....	181
Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> .	183
Tabelle 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> .....	193

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	65
Abbildung 3: Flussdiagramm Patientengruppen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 3160A4-200.....	95

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABL, <i>abl</i>	Abelson (ABL: Protein; <i>abl</i> : Gen)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
ANZ	absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
AraC	Cytosin-Arabinosid
AST	Aspartat-Aminotransferase
BCR, <i>bcr</i>	Breakpoint Cluster Region (BCR: Protein; <i>bcr</i> : Gen)
BK	Blastenkrise
BSC	Beste supportive Therapie (Best Supportive Care)
CBA	collagen binding assay
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	Komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CP	Chronische Phase
CSR	Clinical Study Report
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
D	Dasatinib
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	European Leukemia Network
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy
FACT-G	Funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Allgemein (Functional Assessment of Cancer Therapy-General)
FACT-Leu	Funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Leukämie (Functional Assessment of Cancer-Therapy-Leukemia)
FACT-TOI	Funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Studienergebnisse (Functional Assessment of Cancer Therapy-Trial Outcome Index)
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well Being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
GvHD	Transplantat-gegen-Wirt-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease)
GvL	Graft versus Leukemia
HCV	Hepatitis C Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hämatologisches Ansprechen (Hematologic Response)
HRQL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Health-related quality of life)
HU	Hydroxyurea
ICH	International Conference of Harmonization
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IFN	Interferone
IM	Imatinib Mesylate
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Internationale Skala (International Scale)
ITT	Intention to treat

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
IU	International Unit
KI	Konfidenzintervall
K-M	Kaplan-Meier
LEUS	Leukämiespezifische Symptomatik
LOCF	Last observation carried forward
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MID	Minimal Important Difference
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)
mRNA	Boten-RNA (messenger RNA)
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	nicht zutreffend (Not Applicable)
NI	Nilotinib
OAT	Orale Anticoagulans Therapie
OHR	Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase-Chain-Reaction)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph+ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well Being)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RNA	Ribonukleinsäure (Ribonucleic acid)
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse-Transcriptase-Polymerase-Chain-Reaction)

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
Src	Sarcoma Tyrosinkinase
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Empfehlungen für das Berichten von Beobachtungsstudien)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SVR	dauerhaftes virologisches Ansprechen (Sustained virological response)
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social Well Being)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper limit of normal
VAS	visuellen Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA
WBC	Leukozytenzahl (white blood cell count)
WHO	World Health Organization

#### 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.

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, müssen jedoch vorgelegt werden. Zu diesem Zweck enthält die Dokumentvorlage den Abschnitt 4.4.4, der ausschließlich in Dossiers für die oben genannten Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bearbeitet werden soll. In diesem Abschnitt sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich der begründenden Nachweise vorzulegen. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

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 der vorliegenden Bewertung ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib bei der 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, anhand patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis der verfügbaren Evidenz zu benennen.

##### **Datenquellen**

Der medizinische Zusatznutzen von Bosutinib gilt gemäß 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt. Die der Zulassung zugrunde liegende Studie, 3160A4-200-WW (B1871006) mit dem Titel „A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias“ bildet somit die Grundlage dieses Dossiers. Die Evidenz aus dieser Studie, sowie aus definierten Patientengruppen in dieser Studie wird ergänzt durch Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use. Alle Daten wurden im Rahmen des Zulassungsverfahrens von der Europäischen Arzneimittelagentur beurteilt. Die Daten wurden entweder aus den Zulassungsunterlagen oder aus dem Studienbericht extrahiert. Der Studienbericht bildet den Datenstand vom 28. März 2011 ab, während im Zulassungsverfahren für einzelne Patientengruppen und wichtige Endpunkte auch aktualisierte Daten (Datenstand 15. Februar 2012) präsentiert wurden.

Eine bibliographische Literaturrecherche war für Bosutinib nicht gefordert, da keine Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. In einer Suche in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal konnten keine zusätzlichen relevanten Studien zu Bosutinib identifiziert werden.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Relevante Studien wurden anhand folgender prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Kriterien grenzen Studien hinsichtlich der Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, patientenrelevanten Endpunkten, dem Studientyp und der Studiendauer ein. Die Wahl der Kriterien wurde begründet.

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

Angaben zur Aussagekraft der Nachweise sind für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Abs. 4 VerfO und 5. Kapitel § 5 Abs. 6 VerfO nicht gefordert. Dennoch wurden sowohl das endpunktüber-

greifende als auch das endpunktspezifische Verzerrungspotential in der Zulassungsstudie bewertet und die Aussagesicherheit der unterstützenden Nachweise bewertet.

Die in die Bewertung einfließenden Studien wurden gemäß den Anforderungen des TREND-Statements für nicht-randomisierte Studien beschrieben. Die Studienpopulationen wurden anhand demografischer Daten (Alter, Geschlecht) sowie krankheitsspezifischer Charakteristika (Krankheitsdauer, Vortherapien, ECOG Performance Status) beschrieben. Die Anzahl der Studienabbrecher und die Gründe für den Studienabbruch wurden dargestellt.

Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Schweregrad mit dem Ziel, mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, waren aufgrund des einarmigen Studiendesigns nicht möglich und wurden somit nicht durchgeführt. Da die Zulassungsstudie 3160A4-200-WW separate Kohorten bezüglich Krankheitsphase (CP/fortgeschrittene CML, Therapielinie (Zweitlinie/Dritt- bzw. Viertlinie)) und Grund für das Versagen der vorherigen Therapie (Resistenz/Intoleranz) berücksichtigte, folgt diese Nutzenbewertung der Stratifizierung gemäß Studienprotokoll und berichtet Ergebnisse separat für die entsprechende Subpopulationen.

Die für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens betrachteten Endpunkte werden in dem vorliegenden Anwendungsgebiet ausnahmslos als patientenrelevant betrachtet. Die Patientenrelevanz wurde begründet.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten erfolgt nicht, da nur eine relevante Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde.

### **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Der Zusatznutzen von Bosutinib gilt gemäß 5. Kapitel § 12 VerfO für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2008).

#### ***Gesamtüberleben***

##### *Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (Imatinib als TKI-Vortherapie)*

In der Zulassungsstudie wurden für 288 Patienten in der CP der CML, die mit Bosutinib als Zweitlinientherapie nach Imatinib-Resistenz oder -Unverträglichkeit behandelt wurden, 2-Jahres-Überlebensraten (95%-Konfidenzintervall (KI)) von 90,6% (86,5; 93,5) geschätzt. Die Rate war für Patienten, deren Imatinib-Versagen in einer Imatinib-Intoleranz begründet war, höher als für Patienten mit einer Imatinib-Resistenz (97,6% vs. 87,6%). Für insgesamt 15 dieser 288 Patienten, die bislang nur mit Imatinib vorbehandelt waren, bestand dahingehend eine medizinische Versorgungslücke, dass sie aufgrund von Komorbiditäten oder Mutationen nicht für eine Behandlung mit einem anderen TKI in Frage kamen. Von diesen 15 Patienten verstarben in der der Nachbeobachtungszeit der Studie 6 Patienten (die minimale Nachbeobachtungszeit zum Datenschnitt 15. Februar 2012 betrug ungefähr 25 Monate), davon 4 aufgrund einer Krankheitsprogression; bei 2 Patienten war die Todesursache unbekannt. Keiner der Todesfälle trat unter Bosutinib-Behandlung (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis) auf.

*Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie*

Für die 118 Patienten, die in der Zulassungsstudie mit mindestens 2 TKI (einschließlich Imatinib) vorbehandelt waren und die die Behandlung jeweils aufgrund einer Resistenz oder Intoleranz abgebrochen hatten, lag die 2-Jahres-Überlebensrate (Datenschnitt 15. Februar 2012) bei 84% (75,8; 89,6). Für insgesamt 21 Patienten dieser 118 Patienten wurde aufgrund von Komorbiditäten oder Mutationen eine medizinische Versorgungslücke festgestellt. Von diesen 21 Patienten verstarben 5 Patienten. 3 der 5 Patienten verstarben aufgrund unerwünschter Ereignisse, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden, 1 Patient aufgrund einer Progression der CML, und bei einem weiteren war die Todesursache unbekannt.

*Patienten mit fortgeschrittener CML*

In die Zulassungsstudie wurden insgesamt 140 Patienten mit CML in fortgeschrittenen Phasen (akzelerierte Phase und Blastenkrise) eingeschlossen (76 in der AP und 64 in der BK). Unter Bosutinib wurden 2-Jahres-Überlebensraten von 65,6% (53,4; 75,4) für Patienten in der AP und 35,4% (23,8; 47,3) für Patienten in der BK beobachtet. Von den 16 Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, verstarben 3 der 5 Patienten, die zu Studienbeginn in der AP waren (2 aufgrund unerwünschter Ereignisse, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden und 1 aufgrund einer Krankheitsprogression), und 9 der insgesamt 11 Patienten, die sich zu Studienbeginn in der Blastenkrise befanden (2 aufgrund unerwünschter Ereignisse, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden und 7 aufgrund einer Krankheitsprogression).

***Progressionsfreies Überleben/ Übergang in die AP/BK***

In der Zulassungsstudie war die Zahl der Patienten, die während der Behandlungszeit eine Transformation in eine fortgeschrittene Phase erlebten, insgesamt gering. Aus der Subpopulation der Patienten mit Ph+ CML in der chronischen Phase, die nur mit Imatinib vorbehandelt waren (N=288), wurde bei 11 Patienten ein Übergang in die AP/BK beobachtet; von den Patienten mit Ph+ CML in der chronischen Phase, die nach Imatinib mit mindestens einem weiteren TKI behandelt waren, erlebten 5 der 118 für diesen Endpunkt auswertbaren Patienten eine Transformation in die AP. Von den 63 auswertbaren Ph+ CML-Patienten, die sich zu Studienbeginn bereits in der AP befanden, hatten 4 Patienten eine Transformation in die BK.

Die 2-Jahres-Raten (95%-KI) für das progressionsfreie Überleben lagen in den drei oben genannten Kohorten (Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie, Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie, Patienten in der AP der CML) bei 80,6 % (74,3; 85,4), 75,1% (64,2; 83,1) bzw. bei 47,7% (33,2; 60,8).

### ***Molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen***

#### *Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (Imatinib als TKI-Vortherapie)*

##### *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Für die Patienten, die als TKI-Vortherapie ausschließlich Imatinib erhalten hatten, und für die aufgrund ihres Mutationsprofils oder bestehender Komorbiditäten Dasatinib und Nilotinib nicht als Behandlungsoptionen in Frage kamen, zeigten sich konsistente Ergebnisse. Es konnten insgesamt 15 Patienten innerhalb der Studie 3160A4-200 identifiziert werden, die die mit dem CHMP abgestimmten Kriterien des ungedeckten medizinischen Bedarfs (Versorgungslücke) erfüllten und die zudem eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen hatten. 9 dieser 15 Patienten erreichten ein Ansprechen unter Bosutinib, das entweder einem guten zytogenetischen Ansprechen (MCyR) entsprach oder sogar - im Sinne eines tieferen Ansprechens - höher zu bewerten war: 3 Patienten mit einem kompletten molekularen Ansprechen (CMR), 1 Patient mit einem guten molekularen Ansprechen (MMR), 4 Patienten mit einem kompletten zytogenetischen Ansprechen (CCyR) und 1 Patient mit einem partiellen zytogenetischen Ansprechen (PCyR).

#### *Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie*

##### *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Insgesamt befanden sich 21 Patienten in dieser Subpopulation: 16 Patienten, die nach Versagen von Imatinib auch ein Therapieversagen unter Dasatinib aufwiesen und für die Nilotinib nicht geeignet war, sowie 5 Patienten, für die Dasatinib nicht als sinnvolle Behandlungsoption in Frage kam, nachdem der Patient ein Imatinib-Versagen aufwies und nachfolgend eine Resistenz gegenüber Nilotinib gezeigt hatte. Bei einer Bosutinib-Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erreichten 9 Patienten ein Ansprechen, das einem MCyR oder besser entsprach: 2 Patienten hatten ein CMR, 1 Patient ein MMR, 4 Patienten erreichten ein CCyR und 2 Patienten ein PCyR. Zusätzlich hatten 7 Patienten ein CHR.

#### *Patienten mit fortgeschrittener CML*

##### *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Anhand der vorab mit dem CHMP abgestimmten Kriterien für das Bestehen eines ungedeckten medizinischen Bedarfs konnte aus der Referenzkohorte der Studie 3160A4-200 eine Subpopulation von 16 Patienten in der fortgeschrittenen Phase (5 Patienten mit CML in der akzelerierten Phase und 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise) identifiziert werden, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. 4 der 5 Patienten in der AP mit einer relevanten Behandlungsdauer von 46 bis 114 Wochen wiesen ein bedeutendes Ansprechen auf: 1 Patient erreichte ein CMR, 2 Patienten ein CCyR und 1 Patient ein MHR. Von den 11 Patienten mit CML in der BK blieben 3 Patienten mehr als 24 Wochen in Behandlung und zeigten ein relevantes Ansprechen: 2 Patienten mit CCyR und 1 Patient mit gutem hämatologischem Ansprechen (MHR) bei einer Behandlungsdauer von 46 bis 118 Wochen.

## ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

### *Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie*

#### *Referenzpopulation*

Zu Studienbeginn waren die Werte der Patienten aus der Kohorte CP-CML (Zweitlinientherapie) vergleichbar mit den US-amerikanischen Normwerten. Das „körperliche Wohlempfinden“ war kaum beeinträchtigt. Während der Behandlung verschlechterten sich zu Woche 4 das funktionale Wohlbefinden (FWB) und das körperliche Wohlbefinden (PWB) signifikant aufgrund der Nebenwirkungen der Behandlung, die in der Regel zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auftraten, jedoch als gut handhabbar und reversibel eingeschätzt wurden. Das Ausmaß der Verschlechterung konnte nicht als klinisch relevant betrachtet werden. Die Subskalen PWB, emotionales Wohlbefinden (EWB), leukämiespezifische Symptomatik (LEUS) und die Summenskalen verbesserten sich im weiteren Studienverlauf. In der Gruppe der Imatinib-intoleranten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung nach 36 und 48 Wochen; ein Ergebnis, das im Hinblick auf das verwendete Auswertungsverfahren (observed cases) ein hohes Verzerrungspotential aufweist. Dennoch sind die beobachteten Verbesserungen für Patienten, die nach 36 bzw. 48 Wochen noch in der Studie waren, angesichts der geringfügigen Beeinträchtigung zu Studienbeginn, die weniger Spielraum für messbare Verbesserungen bot, als bedeutend einzuschätzen. Sie reflektieren die positive Einstellung der Patienten zu ihrer Erkrankung und die Verbesserung in der Symptomatik.

Auch die Beurteilung der Lebensqualität anhand des nicht krankheitsspezifischen EQ-5D-Instruments zeigte eine Verbesserung des gesamten Gesundheitszustandes der Zweitlinie-Patienten unter Bosutinib-Therapie. Sowohl Imatinib-resistente Patienten erlebten eine signifikante Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, beginnend ab Woche 8 ( $p < 0,05$ ) über alle folgenden Visiten ( $p < 0,001$ ), als auch Imatinib-intolerante Patienten, beginnend ab Woche 24 ( $p < 0,001$ ). Die Verbesserungen hielten jeweils über die Beobachtungsdauer (bis zur Woche 48) an.

### *Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie*

#### *Referenzpopulation*

Die Verbesserungen in der LEUS waren in der Gruppe der Dasatinib-intoleranten Patienten zur Woche 12 und 24 signifikant (1-seitig  $p < 0,01$ ), und in der Gruppe der Nilotinib-resistenten Patienten zu Woche 4 und 8 (1-seitig  $p < 0,05$ ).

Auch im zeitlichen Verlauf des mittleren EQ-5D-Scores zeigte sich eine Verbesserungen des Gesundheitszustands innerhalb der Gruppe der Patienten in den fortgeschrittenen Phasen.

### *Patienten mit fortgeschrittener CML*

#### *Referenzpopulation*

In der Gruppe der Patienten in der AP der CML zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Leukämie-Symptomatik gemessen anhand der FACT-

Leu-Skala zu Woche 12 und 24. In der Gruppe der CML-Patienten in der BK waren statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zu Woche 4, 8, 12, 24 und 36 zu beobachten.

Auch im zeitlichen Verlauf des mittleren EQ-5D-Scores zeigte sich eine Verbesserungen des Gesundheitszustands innerhalb der Gruppe der Patienten in den fortgeschrittenen Phasen.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, im Zulassungsprozess von den Rapporturen keine Daten angefordert.

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Die Prüfung der unerwünschten Ereignisse anhand von Übersichtstabellen der unerwünschten Ereignisse mit einer Inzidenz von mindestens 5 Patienten für die Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht (n=52), ergaben keinen Hinweis auf neue unerwartete Sicherheitssignale oder Intoleranzen aufgrund des aus der RCT an behandlungsnaiven Patienten bekannten Sicherheitsprofils von Bosutinib. Bedenkt man, dass die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, unter anderem auf der Basis vorhandener Komorbiditäten selektiert wurde, so wären Unterschiede in der Inzidenz von UE zwischen der Subpopulation und der Referenzgruppe zumindest nicht unerwartet. Daher ist es bemerkenswert, dass die häufigsten Nebenwirkungen der Subpopulationen mit denen der Referenzpopulationen übereinstimmen und dass, auch wenn die Patientenzahlen klein sind, Patienten mit einem Pleuraerguss in der Anamnese oder die die Behandlung mit einem anderen TKI aufgrund eines Pleuraergusses abbrechen mussten, anscheinend nur geringe Cross-Intoleranzen unter Bosutinib-Behandlung zeigten. Ebenso hatten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder hypoglykämischen Ereignissen unter Bosutinib ein akzeptables Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass das Sicherheitsprofil der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, akzeptabel und konsistent mit den Ergebnissen ist, die in der Studie 3160A4-200 nachgewiesen wurden. Dieses Sicherheitsprofil ist wiederum konsistent mit dem, welches in der randomisierten Phase-III-Studie zu Bosutinib (Bosutinib versus Imatinib) an Patienten mit vorher unbehandelter CML in der chronischen Phase ermittelt wurde.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Bosutinib ist im zugelassenen Anwendungsgebiet die einzige zielgerichtete medikamentöse Behandlungsoption, die den mit verfügbaren TKI vorbehandelten CML-Patienten in der chronischen Phase oder in fortgeschrittenen Phasen der Erkrankung verbleibt.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist, wie für viele andere Arzneimittel auch, eine zentrale europäische Zulassung durch die Europäische Kommission vorgeschrieben. Diese sog. „Centralized Procedure“ dient auch der Harmonisierung der Anwendungsgebiete neuer Arzneimittel im europäischen Binnenmarkt. Die wissenschaftliche Bewertung erfolgt

durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use; CHMP) in einem Konsensverfahren. Im CHMP sitzen Fachleute der Zulassungsbehörden der Mitgliedsstaaten. Nachdem der CHMP sich nicht für Bosutinib in der Erst- und Zweitlinientherapie ausgesprochen hatte, erfolgte die Empfehlung, Bosutinib für Patienten zuzulassen, für die sich andere mögliche Therapieoptionen weitgehend erschöpft haben. Diese Positionierung von Bosutinib durch die Zulassung in einem Therapiesegment, in dem keiner der vorhandenen zielgerichteten medikamentösen Behandlungsoptionen zum Einsatz kommen kann, stellt bereits den patientenrelevanten medizinischen Nutzen von Bosutinib heraus. Anhand von Daten einer Subpopulation aus der Zulassungsstudie konnte der patientenrelevante Nutzen für die Patienten nachgewiesen werden, für die Bosutinib zugelassen ist. Im Kontext der diesen Patienten verbleibenden Therapieoptionen und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib offensichtlich.

Deshalb stellt Pfizer Pharma GmbH für das Orphan Drug Bosutinib einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Diese Einschätzung gründet auf

- der Möglichkeit, dass Patienten auf einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie verbleiben und somit eine möglicherweise riskante bzw. weniger wirksame und verträgliche Therapieoption umgangen werden kann
- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit Ph+ CML in allen drei Phasen der CML, wenn die anderen TKI oder eine allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT) keine Option darstellen
- dem guten und dauerhaften Ansprechen der Therapie bei Patienten in allen 3 Phasen der Erkrankung
- den guten 2-Jahres Gesamtüberlebens- und PFS-Raten;
- der geringen Transformationsrate in die AP/BK;
- der verbesserten Lebensqualität der Patienten und einem akzeptablen Sicherheitsprofil

Seit Einführung der TKI (Imatinib, Dasatinib und Nilotinib) konnte das Fortschreiten der Erkrankung oder das Auftreten der BK auf 1% bis 1,5% pro Jahr im Vergleich zu 20% in der Zeit vor Einführung der TKI vermindert werden. Aufgrund ihrer deutlich verbesserten Wirksamkeit und hohen Spezifität stellen TKI nun den Goldstandard in der Behandlung der Ph+ CML dar und werden uneingeschränkt in den Leitlinien empfohlen.

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 nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, stehen nur noch begrenzte Behandlungsoptionen mit zum Teil hoher Mortalität zur Verfügung. Sowohl Interferon alfa, das bis zur Einführung der TKI Goldstandard in der Behandlung der CML war, als auch Hydroxyurea und andere Chemotherapeutika wirken unspezifisch und nicht zielgerichtet. Alle Substanzen zeigten eine

schlechtere Wirksamkeit gegenüber Imatinib. Eine allo-SZT ist aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Morbidität und Mortalität und Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer begrenzten Zahl von Patienten vorbehalten.

Es besteht somit ein ungedeckter medizinischer Bedarf an weiteren Medikamenten in dieser Indikation, die effektiv diese medizinische Versorgungslücke schließen. Dieser Bedarf ist insbesondere aufgrund des bei der CML großen Resistenzspektrums gegeben. Bosutinib ist als ein Arzneimittel, das bei den meisten Imatinib-Resistenzen, aber auch bei zahlreichen Dasatinib- bzw. Nilotinib-Resistenzen wirkt, in der Lage, diesen medizinischen Bedarf zu decken.

Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer malignen Erkrankung in allen drei Stadien, in dem die betroffenen Patienten bereits extrem stark vorbehandelt und zum großen Teil therapie-refraktär sind, drückt die große Bedeutung von Bosutinib als eine weitere Therapieoption der CML aus. Während die Einführung des ersten TKI Imatinib 2001 die Behandlung der Ph+ CML in der CP revolutionierte, erweitert Bosutinib als ein weiterer TKI nicht nur das Therapiespektrum für diese Patienten, sondern zeigt sogar in der BK gute Wirksamkeit. Besonders für Patienten in der AP und BK, die sonst entweder eine allo-SZT benötigen würden oder nur noch eine Chemotherapie zur Wahl hätten, bietet Bosutinib eine wirksame Alternative und kann die zum Teil schweren Krankheitssymptome deutlich lindern. Die Patienten erfahren eine Remission und eine Verzögerung der weiteren Progression der Erkrankung, vor allem aber einen Aufschub im Hinblick auf die finalen Therapieoptionen allo-SZT oder Chemotherapie.

Bosutinib kann bei Patienten, bei denen die anderen verfügbaren TKI keine Option mehr darstellen, ein gutes und dauerhaftes Ansprechen bewirken oder erhalten und so entweder den Verbleib in der CP sichern oder sogar bei Patienten in der AP und BK eine Rückbildung der Erkrankung in die CP bewirken. Die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens (CHR) lag nach 2 Jahren bei 67% bei Patienten in der AP bzw. 18,8% bei Patienten in der BK der Studienpopulation. Dies ist für den Patienten von großer Bedeutung, da eine Suche nach einem geeigneten Spender bis zu 3 Monate oder länger dauern kann, insbesondere, wenn erst in einer fortgeschrittenen Phase der CML mit der Spendersuche begonnen wird.

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

- Patienten, die für eine allo-SZT infrage kommen, haben die Wahl zwischen einer möglicherweise riskanten Therapie und einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie. Bei diesen Patienten kann der Einsatz von Bosutinib, entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie - wie er auch für die anderen TKI empfohlen wird -, zudem wesentlich zur Reduktion der Tumorlast vor einer allo-SZT beitragen.

- Patienten, die nicht für eine allo-SZT infrage kommen und für die die Chemotherapie die einzige Option darstellt, können auf einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie verbleiben. Allen Chemotherapien ist gemeinsam, dass sie nur unspezifisch wirken, sodass die Ursache der CML nicht behandelt wird, anders als mit den TKI, die spezifisch gegen die Breakpoint Cluster Region-Abelson (BCR-ABL)-Tyrosinkinase gerichtet sind und dadurch die Krankheitsprogression aufhalten. 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 Chemotherapien in früheren prospektiven Vergleichsstudien den TKI unterlegen, sodass auch in späteren Therapielinien von einem Vorteil der TKI auszugehen ist.

Der Zusatznutzen ist, gemessen an der guten Ansprechrate und der Dauerhaftigkeit des Effektes, des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und insbesondere der geringen Rate der Transformation in die AP oder BK, in einer Population, für die sich die übrigen Behandlungsoptionen weitestgehend erschöpft haben, im Sinne einer nachhaltigen bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens als erheblich einzustufen.

## 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

*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.*

Bosutinib (Bosulif®) ist angezeigt 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 erhielt von der Europäischen Kommission aufgrund von Daten für eine post-hoc definierte Subgruppe von Patienten aus einer einarmigen Phase I/II Studie eine bedingte Marktzulassung für die zuvor genannte Indiktion. Eine bedingte Zulassung wird für ein Arzneimittel mit positiver Nutzen-Risiko-Verhältnis erteilt, wenn es eine medizinische Versorgungslücke schließt, der Nutzen für die öffentliche Gesundheit, den die sofortige Verfügbarkeit des Arzneimittels auf dem Markt mit sich bringt, die Gefahr aufgrund noch fehlender zusätzlicher Daten überwiegt, sowie der Antragsteller voraussichtlich in der Lage ist, die umfassenden klinischen Daten nachzuliefern.

Bosutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Für solche Arzneimittel gilt der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)). Gleichwohl muss Pfizer als Hersteller ein Dossier zur Nutzenbewertung einreichen, ist allerdings aufgrund des besonderen Stellenwerts

von Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leiden nicht verpflichtet, Nachweise zum Nutzen und Zusatznutzen vorzulegen. Die Anforderungen an das Dossier für Arzneimittel für seltene Leiden sehen allerdings vor, dass das Ausmaß des Zusatznutzens zu bewerten ist und Patientengruppen mit einem therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen zu benennen sind.

Die frühe Nutzenbewertung nach §35a SGB V basiert auf der arzneimittelrechtlichen Zulassung, den behördlich genehmigten Produktinformationen sowie Bekanntmachungen von Zulassungsbehörden und auf der Bewertung von klinischen Studien nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin. Für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden unterhalb einer Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro gilt weiterhin, dass für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die Vergleichstherapie heranzuziehen ist, gegen die das neue Arzneimittel in den Zulassungsstudien verglichen wurde (European Medicines Agency, 2013a). Ein Überschreiten der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro ist für Bosutinib nicht zu erwarten.

### **Fragestellung:**

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib bei der 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 Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis der Studien, die der positiven Zulassungsentscheidung zugrunde liegen. Die Zulassungsstudie war eine nicht-kontrollierte Phase I/II Studie. Aufgrund des unkontrollierten Designs lässt sich keine Vergleichstherapie auf Basis der Zulassungsstudie benennen. Daher werden die Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet möglichst evidenzbasiert dargestellt, um einen möglichst evidenzbasierten Eindruck vom Verlauf der Erkrankung ohne die neue Therapiemöglichkeit zu vermitteln.

Die einzelnen Komponenten der Fragestellungen (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen) werden in Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

### **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.

*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.*

Diejenigen Studien, die grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, wurden anhand von Ein- und Ausschlusskriterien charakterisiert.

Maßgeblich für die Wahl der Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ist grundsätzlich der Zulassungsstatus des zu bewertenden Arzneimittels (VerfO).

Für Bosutinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, dessen Umsatz die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro nicht überschreitet, gilt nach der Modifizierung des Verfahrens der Nutzenbewertung solcher Arzneimittel darüber hinaus folgende Basis für den Einschluss von Studien für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens (G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012):

- Es erfolgt keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA als Grundlage für die Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens.
- Das Ausmaß des Zusatznutzens wird ausschließlich auf der Grundlage des vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Nutzendossiers sowie auf der Grundlage der Zulassungsunterlagen und der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien sind daher wie folgt definiert und begründet.

### **Population**

Für die Nutzenbewertung wurden Studien mit Patienten, die gemäß Zulassung für eine Therapie mit Bosutinib in Frage kommen, als relevant betrachtet:

Erwachsene mit Ph<sup>+</sup> 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 Population der Patienten, die gemäß Zulassung für eine Therapie mit Bosutinib in Frage kommen, lässt sich wie folgt definieren: Patienten, die mit einem oder mehreren TKI vorbehandelt wurden und für die Imatinib, Nilotinib und Dasatinib aufgrund von therapielimitierenden Faktoren Komorbiditäten oder Resistenzen keine Behandlungsoptionen darstellen oder bei denen diese Optionen bereits ausgeschöpft worden sind.

Als therapielimitierende Faktoren sind insbesondere unter TKI-Behandlung aufgetretene Nebenwirkungen, bestehende Komorbiditäten und spezifische TKI-Unverträglichkeit in der Anamnese anzusehen. Als Resistenzmechanismen kommen zum einen resistenzvermittelnde Mutationen im *bcr-abl*-Fusionsgen und eine daraus resultierende reduzierte TKI-Wirksamkeit in Frage, zum anderen jedoch auch Resistenzmechanismen, welche bisher noch nicht bekannt sind. Auch die Leitlinien geben als therapielimitierende Faktoren Intoleranz und Therapieversagen an und empfehlen, bei einem Therapiewechsel aufgrund einer Intoleranz sowohl die unter der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen als auch die bestehenden

Komorbiditäten eines Patienten zu berücksichtigen. (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013). Dieselben Leitlinien empfehlen, dass bei Resistenz gegenüber TKI sowohl das Vorhandensein als auch der Typ der Mutationen in der Kinasedomäne von *bcr-abl* Berücksichtigung finden sollen.

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Bosutinib, ein Arzneimittel aus der pharmakologischen Arzneimittelklasse der antineoplastischen Mittel, im Speziellen der Proteinkinase-Inhibitoren. Bosutinib hemmt die anomale BCR-ABL-Tyrosinkinase, welche ursächlich an der Entstehung der CML beteiligt ist. Die Hemmung von BCR-ABL bei Patienten mit CML kann zu einem kompletten Verschwinden der Krankheitssymptome bis hin zur selbst mit sensitiven Methoden (PCR) nicht mehr nachweisbaren Erkrankung (sog. „operational cure“) führen. Die empfohlene Dosierung von Bosutinib beträgt 500 mg einmal täglich. Die Gabe von Bosutinib erfolgt oral als Filmtablette mit der Mahlzeit.

In die Nutzenbewertung sind Studien einzuschließen, in denen Bosutinib gemäß der Fachinformation gegeben wurde.

### **Vergleichstherapie**

Gemäß Beschluss des G-BA vom 15.03.2012 wird für die Nutzenbewertungen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen mit einem Umsatz von weniger als 50 Mio. Euro keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als Vergleichstherapie zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist der Komparator der Zulassungsstudie(n) heranzuziehen. Da im Fall von Bosutinib die zulassungsrelevante Studie eine einarmige, nicht kontrollierte Studie ist, ergibt sich keine zweckmäßige Vergleichstherapie für die Nutzenbewertung von Bosutinib. Daher wurden bei der Selektion relevanter Studien keine Einschränkungen hinsichtlich der Vergleichstherapie gemacht.

### **Endpunkte**

Die folgenden Endpunkte bilden im Indikationsgebiet patientenrelevante Therapieziele und damit patientenrelevante Endpunkte ab und wurden zur Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Daher sollten sie in den für die Bewertung eingeschlossenen Studien berichtet sein (die Studien müssen mindestens einen dieser Endpunkte untersuchen):

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/BK)
- Reduktion der Krankheitsaktivität
  - Hämatologisches Ansprechen
    - Kumulatives hämatologisches Gesamtansprechen (für Patienten mit fortgeschrittener CML)
    - Kumulatives komplettes hämatologisches Ansprechen

- Zytogenetisches Ansprechen
    - (Kumulatives) gutes zytogenetisches Ansprechen
  - Molekulares Ansprechen
    - Kumulatives gutes molekulares Ansprechen
- sowie damit assoziierte Endpunkte, wie die Zeit bis zum Erreichen der Krankheitsreduktion und die Dauer der Krankheitsreduktion
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu, EQ-5D)
  - Unerwünschte Ereignisse

Abhängig davon, in welcher Phase der CML sich die Patienten befinden (chronische Phase oder fortgeschrittene Phasen), sind andere Therapieziele und dementsprechend andere Endpunkte von Bedeutung. Eine Diskussion der Patientenrelevanz und Validität der betrachteten Endpunkte findet man in Abschnitt 4.2.5.2.

### Studientyp

Bei Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leiden, die unter der Umsatzschwelle von 50 Mio. Euro bleiben, ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie(n) zu bestimmen. Im Entwicklungsprogramm für Bosutinib wurde eine randomisierte Vergleichsstudie durchgeführt, die allerdings nur therapienaive Patienten einschloss. Grundlage der Zulassungsentscheidung war vor allem eine nicht kontrollierte Phase I/II Studie, unterstützt durch Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use.

Grundsätzlich sind randomisierte kontrollierte Studien, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (O'Brien et al., 2009). Allerdings kann in kleinen Populationen die Durchführung einer vergleichenden Studie unangemessen sein. In einer derartigen Situation kann die Darstellung von Daten aus nicht kontrollierten Studien sinnvoll sein, wenn sie in Bezug auf den erwarteten Verlauf ohne die zu bewertende Intervention bewertet werden (O'Brien et al., 2009).

Die Zulassung von Bosutinib basiert u.a. auf Daten aus einer nicht kontrollierten Studie, unterstützt durch Daten (Patientenberichten) aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use. Um die Basis der Zulassungsentscheidung entsprechend abzudecken, wurden die Selektionskriterien hinsichtlich des Studientyps breiter gefasst, und es wurden neben (randomisierten) prospektiv geplanten vergleichenden Studien auch nicht-vergleichende Interventionsstudien und Fallserien (Patientenberichte) eingeschlossen.

### Studiendauer

Zur validen Bewertung der Endpunkte MMR und CCyR in klinischen Überlegenheitsstudien wird in der Indikation CML (chronische Phase) eine Studiendauer von 18 bzw. 12 Monaten empfohlen (Schmid et al., 2009). Für Nichtunterlegenheitsstudien wird eine Studiendauer von mindestens 2 Jahren gefordert (Endpunkt: gutes zytogenetisches Ansprechen). Als Selektionskriterium wurde für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens die untere Grenze der empfohlenen Studiendauern gewählt, um einen möglichst umfassenden Studienpool relevanter Studien zu generieren.

Eine tabellarische Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien ist Tabelle 4-1 zu entnehmen. Hinsichtlich der Sprache wurden keine Einschränkungen vorgenommen.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
<b>Population</b>			
E1	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. <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus	A1	Erwachsene mit neudiagnostizierter Ph+ CML und/oder ohne TKI-Vorbehandlung und/oder bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib als geeignete Behandlungsoption angesehen werden Studien in Kindern oder Heranwachsenden <18 Jahre
<b>Intervention/ Vergleichstherapie</b>			
E2a	Behandlung mit Bosutinib in der zugelassenen/empfohlenen Dosierung <u>Begründung:</u> Abbildung des Zulassungsstatus	A2	Behandlung mit Bosutinib in einer anderen als der zugelassenen Dosis
E2b	Es wurden keine Einschränkungen in Bezug auf eine Vergleichstherapie festgelegt. <u>Begründung:</u> Für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden ist der Vergleichsarm der Zulassungsstudie heranzuziehen. Da die Zulassungsstudie keinen Vergleichsarm hatte, muss keine Einschränkung hinsichtlich der Vergleichstherapie erfolgen.		

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
<b>Endpunkte</b>			
E3	<p>Mindestens einer der aufgelisteten Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben</li> <li>• Progressionsfreies Überleben</li> <li>• Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/BK)</li> <li>• Reduktion der Krankheitsaktivität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Hämatologisches Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Hämatologisches Gesamtansprechen (für Patienten mit fortgeschrittener CML)</li> <li>▪ Komplettes hämatologisches Ansprechen</li> </ul> </li> <li>○ Zytogenetisches Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (Kumulatives) gutes zytogenetisches Ansprechen</li> </ul> </li> <li>○ Molekulares Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kumulatives gutes molekulares Ansprechen</li> </ul> </li> </ul> <p>sowie damit assoziierte Endpunkte, wie die Zeit bis zum Erreichen der Krankheitsreduktion und die Dauer der Krankheitsreduktion</p> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (krankheitsspezifisch oder nicht-krankheitsspezifische Instrumente)</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </li></ul> <p><u>Begründung:</u> Für die Bewertung des Ausmaßes der Zusatznutzens sind Studien mit Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten heranzuziehen.</p>		
<b>Studientypen</b>			
E4	<p>Randomisierte kontrollierte Studien, interventionelle Studien, Beobachtungsstudien mit vorliegenden Ergebnissen, sowie Fallserien/ Patientenberichte</p> <p><u>Begründung:</u> Für Arzneimittel zur Behandlung von seltenen Leiden soll die Bewertung anhand der Zulassungsstudie(n) erfolgen. Basis der Zulassung waren eine nicht-kontrollierte Studie sowie Patientenberichte aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use.</p>	A3	Es liegen keine Studienergebnisse vor

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
<b>Studiendauer</b>			
E5	Studiendauer $\geq 12$ Monate <u>Begründung:</u> Zur validen Bewertung der Endpunkte MMR und CCyR in klinischen Überlegenheitsstudien wird in der Indikation CML (CP) eine Studiendauer von 18 bzw. 12 Monaten empfohlen (Schmid et al., 2009). Für Nichtunterlegenheitsstudien wird eine Studiendauer von mindestens 2 Jahren gefordert (Endpunkt: Gutes zytogenetisches Ansprechen). Als Selektionskriterium wurde die untere Grenze der empfohlenen Studiendauern gewählt.	A4	Studiendauer $< 12$ Monate
E6	Alle Sprachen		

### 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 in folgenden Fällen erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt:

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken 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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Erstzulassung für Bosutinib erfolgte am 04.09.2012 in den USA. Der Zeitpunkt der Dossier-Einreichung liegt somit innerhalb von 12 Monaten nach Erstzulassung und macht keine systematische Literaturrecherche für das zu bewertende Arzneimittel erforderlich. Da anhand der nicht-kontrollierten Zulassungsstudie auch keine zweckmäßige Vergleichstherapie abzuleiten ist, erfolgte auch keine Literatursuche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Beschreibung der Methodik für eine Literatursuche erübrigt sich damit.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien von Dritten vollständig identifiziert werden.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), [clinicalstudyresults.org](http://clinicalstudyresults.org) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden.

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. Eine gemeinsame Suche nach Studien zu mehreren Fragestellungen (z. B. direkt vergleichende Studien sowie Studien für

einen indirekten Vergleich) ist möglich. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

Die Suche in Studienregistern nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel erfolgte in den Studienregistern [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) und im International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP, unter: <http://apps.who.int/trialsearch/>). Die Plattform [www.clinicalstudyresults.org](http://www.clinicalstudyresults.org) ist aktuell nicht verfügbar.

Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### **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 Prüfung und Selektion von Studien, die durch die Studienregistersuche (Abschnitt 4.2.3.3) identifiziert worden waren, erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Basis der Selektion waren die in Abschnitt 4.2.2 prädefinierten Kriterien. Unterschiedliche Auffassungen über die Eignung einer Studie wurden durch Diskussion gelöst.

#### **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-G):

##### 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 des Behandlers
- 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 des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen nicht gefordert (5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6).

Dennoch wurden die verwendeten Nachweise hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet, um die Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens in 4.4.4. umfassend herzuleiten und zu begründen. Die Bewertung erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen aus den Studienberichten und anhand der Vorgaben für nicht randomisierte Studien sowohl auf Studienebene als auch auf Ebene der betrachteten Endpunkte. Generell erschwerte das Fehlen einer Kontrollgruppe die Bewertung anhand der Vorgaben aus Anhang 4-G und führte per se zu einer Herabstufung bei der Bewertung der Aussagekraft.

## 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)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-2 bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> 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.*

Das Design und die Methodik der in die Bewertung eingeschlossenen nicht randomisierten Studien werden anhand der Vorgaben aus dem TREND Statement item 2-12 beschrieben.

RCT werden im entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements beschrieben. Die Darstellung der Studiencharakteristika für RCT umfasst die Items 2b-14. Zur Darstellung des Patientenflusses werden Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart verwendet.

### 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 Endpunkte, zu denen Ergebnisse dargestellt werden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und*

---

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.

*machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

Die betrachteten Studienpopulationen wurden separat für die Kohorten

- Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie
- Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie
- Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)

anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Charakteristika beschrieben:

- Demografische Merkmale (Alter, Geschlecht, Gewicht, Größe, Ethnizität)
- ECOG Performance Status
- Anzahl und Art der Vorbehandlungen
- Interferon-Vorbehandlung
- Vorangegangene Stammzelltransplantation
- Zeit von CML-Diagnose bis Behandlungsbeginn
- Dauer der vorangegangenen Imatinib-, Dasatinib- und Nilotinib-Behandlung, Beobachtungsdauer
- Anzahl Studienabbrecher

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib erfolgte zum einen anhand der zulassungsrelevanten Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht (siehe Abschnitt 4.2.5.5 für die Definition entsprechender Kriterien) und wurde unterstützt durch die Ergebnisse der Referenzpopulationen der Zulassungsstudie, aus denen diese Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, selektiert wurden. Darüber hinaus flossen Ergebnisse der Patienten, die Bosutinib im Sinne des Compassionate Use erhielten, unterstützend in die Nutzenbewertung ein. Die Bewertung erfolgte anhand folgender Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/BK)
- Reduktion der Krankheitsaktivität (*jeweils unter Berücksichtigung der Dauer des Ansprechens, sowie der Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens*)
  - Hämatologisches Ansprechen

- Kumulatives hämatologisches Gesamtansprechen (für Patienten mit fortgeschrittener CML)
- Kumulatives komplettes hämatologisches Ansprechen
  - Zytogenetisches Ansprechen
    - (Kumulatives) gutes zytogenetisches Ansprechen
  - Molekulares Ansprechen
    - Kumulatives gutes molekulares Ansprechen
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Unerwünschte Ereignisse

Die aufgeführten Endpunkte weisen zwangsläufig Überschneidungen auf. Die gilt insbesondere für die Endpunkte „Gesamtüberleben“ und „progressionsfreies Überleben“, die Endpunkte „progressionsfreies Überleben“ und „Transformation in die AP/BK“ sowie für die drei Aspekte der Krankheitsaktivität „hämatologisches Ansprechen“, „zytogenetisches Ansprechen“ und „molekulares Ansprechen“. Die Überschneidungen zwischen den genannten Endpunkten und deren eigenständige Charakteristik werden in der nachfolgenden Einzel-Diskussion angesprochen.

Eine allgemeine Bemerkung zur Patientenrelevanz der Endpunkte in klinischen Studien zu CML sei vorangestellt:

Patienten in der chronischen Phase der CML weisen in etwa 50% aller Fälle keine oder nur unspezifische und klinisch milde/moderate Symptomatik auf. Bei symptomfreien Patienten wird die Diagnose zufällig anhand einer Routineblutbildkontrolle gestellt, d.h. viele Patienten haben von der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnose noch nichts bemerkt. In den anderen Fällen führen eher unspezifische Symptome, wie Abfall der körperlichen Leistungsfähigkeit, Arbeitsunfähigkeit, Nachtschweiß, Gewichtsabnahme, Bauch-/Milzschmerzen oder Fieber zu einer ärztlichen Untersuchung und Blutbildkontrolle. Diese Symptomatik ist subjektiv oft sehr belastend. Unabhängig von der Symptomatik ist jedoch die effektive Behandlung der Erkrankung überlebensrelevant.

Wie die Erkrankung selbst, so ist auch eine Verbesserung/Verschlechterung des Gesundheitszustandes für viele Patienten nicht unmittelbar spürbar. Diese Situation ist durchaus vergleichbar mit der in den Frühstadien z. B. viraler Infektionen wie Hepatitis C Virus (HCV) oder Humanes Immundefizienz-Virus (HIV). Die Festlegung patientenrelevanter Endpunkte gemäß IQWiG Methodenpapier ist im Anwendungsgebiet angesichts der oben beschriebenen klinischen Symptomatik der CML schwierig: „Als „patientenrelevant“ soll in diesem Zusammenhang verstanden werden, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt.“ (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011a). Mithin besteht bei diesen

Endpunkten klinischer Studien teilweise eine Diskrepanz zwischen „direkter (physischer) Erfahrbarkeit für den Patienten“ und „gesundheitsbezogener (sowie prognostischer) Bedeutung für den Patienten“. Drastisch formuliert: Das Ansprechen eines Patienten auf die Therapie bzw. das Erreichen einer Remission ist zunächst für den CML-Patienten physisch zunächst nicht erfahrbar, hat aber überragende Bedeutung für die individuelle Lebensplanung sowie sein Überleben und ist damit in höchstem Maße patientenrelevant.

In der oben erwähnten vergleichbaren Situation der Patienten mit den viralen Infektionskrankheiten, HIV- und HCV-Infektion, bekräftigte der G-BA, dass, obgleich nicht patientenwahrnehmbar, die Endpunkte virologisches Ansprechen sowie das dauerhafte virologische Ansprechen (SVR) patientenrelevant sind. Virologisches Ansprechen ist definiert als Absinken der Plasma-Viruslast auf <50 Viruskopien/ml nach einer 48-wöchigen Behandlungszeit, SVR als nicht nachweisbare HCV RNA im Blut bei Follow-up Woche 24.

Die CML stellt eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen dar. Die zu Grunde liegende zytogenetische Aberration, das Philadelphia-Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion sowie der mehrstufige Verlauf mit der stabilen, therapeutisch gut zu beeinflussenden chronischen Phase, der Akzelerationsphase und der Blastenkrise ermöglichen die Übertragung molekular-zytogenetischer Erkenntnisse in die klinische Anwendung (Hochhaus et al., 2013). Ist in der molekulargenetische Analyse das BCR-ABL Fusionsgen nicht nachweisbar (sog. „operational cure“) oder zeigt die zytogenetische Analyse eine Elimination der Ph-positiven hämatopoetischen Zellen, so ist von einer Remission der CML auszugehen; diese kann zu einem kompletten Verschwinden der Krankheitssymptome führen.

Alle für die Nutzenbewertung von Bosutinib herangezogenen unten aufgeführten Zielgrößen stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz und Validität begründet sich wie folgt:

### ***Gesamtüberleben***

Bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen stellt die Verlängerung des Überlebens des Patienten i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011b). Das Gesamtüberleben zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende, erhoben werden kann. Neben dieser hohen immanenten Validität dieses Endpunktes ist unbestritten, dass die Verlängerung des Gesamtüberlebens einen hohen patientenrelevanten Nutzen darstellt. Der Endpunkt Gesamtüberleben gilt aufgrund seiner grundlegenden Bedeutung für den Patienten unbestritten als patientenrelevant. Bei der Interpretation von Ergebnissen für das Gesamtüberleben im Indikationsgebiet CML ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der hohen Überlebenschancen von CML-Patienten, insbesondere von CML-Patienten in der CP, die Zahl der Ereignisse in klinischen Studien auch bei langer Nachbeobachtungsdauer gering ist. 8-Jahres Ergebnisse zur IRIS Studie (CML Primär-

Therapie mit Imatinib) zeigen eindrucksvoll, dass sich das Gesamtüberleben von CML-Patienten nicht signifikant von dem der Normalbevölkerung unterscheidet (Deininger et al., 2009).

### ***Progressionsfreies Überleben***

In der Studie 3160A4-200 wurde Progressionsfreies Überleben definiert als die Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Erkennen der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten – je nachdem was zuerst eintritt. Die Todesursache spielte dabei keine Rolle. Die Progression wurde durch den Prüfarzt beurteilt und war definiert als:

- Transformation in die AP oder in die BK,
- Als Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC): Verdopplung über einen Zeitraum von  $\geq 1$  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%

Dieser Endpunkt gilt als valide aufgrund der präspezifizierten Kriterien und der objektiven Erhebung und Auswertung durch ein zentrales Labor. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist fraglos gegeben für den Teilaspekt Mortalität (s.o.), der aber auch schon über das Gesamtüberleben erfasst wird. Die Transformation der Erkrankung von der chronischen Phase in die AP oder in die BK ist teilweise (über die assoziierte klinische Symptomatik) patientenerfahrbar; in jedem Fall ist die Patientenrelevanz gegeben, da hier Therapieversagen und Handlungsbedarf (Mutationsanalyse, Therapiewechsel) in jedem Fall bestehen (vgl. Leitlinie CML der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO)). Zudem stellt die Vermeidung der Progression ein wesentliches Ziel der Behandlung der CML dar, um dem Patienten ein normales Überleben zu ermöglichen (Baccarani et al., 2012; Hehlmann, 2012). Eine pathologische Veränderung des peripheren Blutbildes (z.B. Veränderung der Werte der Leukozyten, des Hämoglobins und/oder der Thrombozyten) ist nach gegenwärtiger Definition einem Verlust des hämatologischen Ansprechens (HR) und damit einem Therapieversagen gleichzusetzen. In identischer Weise gilt dies obligat 6 Monate nach TKI-Therapiebeginn für den Verlust des kompletten oder partiellen zytogenetischen Ansprechens (vgl. Leitlinie CML der DGHO). Es liegen hier die Kriterien des unzureichenden Ansprechens bzw. der Resistenz gegenüber der Therapie mit dem verwendeten TKI gemäß der zitierten Leitlinie vor. Die Leitlinie führt weiterhin aus, dass unzureichendes Ansprechen bzw. Resistenz einen Wechsel der Therapie notwendig macht (siehe unten, Tabelle 4-4). Ein Therapiewechsel kann die Umstellung auf einen anderen TKI (Zweitlinientherapie) bedeuten oder aber eine therapeutische Alternative, d.h. die allo-SZT, die aber aufgrund von Beschränkungen hinsichtlich der Spenderverfügbarkeit oder des Alters nicht jedem Patienten zur Verfügung steht. Im Falle einer Progression bzw. Resistenz sollte, neben der Abklärung anderer Faktoren, wie z. B. mangelnde Adhärenz oder neue Begleitmedikationen, eine

Mutationsanalyse durchgeführt werden, um die Ursache des Therapieversagens festzustellen und die weitere Therapie festzulegen. Dabei sollten neben dem Mutationsstatus auch Komorbiditäten und Intoleranzen gegenüber der vorangegangenen Therapie berücksichtigt werden. Nach den deutschen Leitlinien macht bereits das Nicht-Erreichen zeitabhängiger Meilensteine im Therapiealgorithmus den Therpiewechsel auf ein anderen TKI erforderlich, wobei die Wahl des TKI auf Mutationsanalysen und der klinischen Vorgeschichte des Patienten basieren sollte (Hochhaus et al., 2013).

Die Relevanz der Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ ist für alle betrachteten Studienpopulationen (Zweit- und Dritt- bzw. Viertlinientherapie in der CP, fortgeschrittene CML) in gleicher Weise gültig.

### ***Transformation in die akzelerierte Phase/Blastenkrise***

Dieser klinische Studienendpunkt ist eine Komponente des vorstehend diskutierten kombinierten Endpunkts „progressionsfreies Überleben“. Die Transformation in die AP/BK impliziert obligat den Verlust des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens. Der Übergang in die akzelerierte Phase geht einher mit einer Beschleunigung des Krankheitsverlaufs und wird als kurzes Zwischenstadium der CML gesehen, eine Periode mit zusätzlichen pathogenetischen Ereignissen, klinischen Symptomen und schlechtem Ansprechen auf die Therapie. Somit ist die Vermeidung der Transformation von der chronischen in die akzelerierte Phase ein patientenrelevantes Therapieziel. An die AP schließt sich bei unbehandelten Patienten unweigerlich die BK an, das Endstadium der CML, welches sich unbehandelt durch eine in wenigen Wochen tödlich verlaufende, akute Leukämie (Melo und Barnes, 2007) auszeichnet. Patienten in diesem Stadium der Erkrankung sterben am häufigsten an Infektionen, Blutungen und/oder Blutarmut mit Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff. Die AP ist generell nicht gut definiert und markiert ein zumeist irreversibles Zwischenstadium zur Blastenkrise. Darin liegt ihre ungünstige Prognose begründet. Und dies ist der entscheidende Endpunkt für den Patienten. In der BK kommt es dann unweigerlich zu den beschriebenen lebensbedrohlichen Symptomen. Der Endpunkt „Transformation in die akzelerierte Phase/Blastenkrise“ ist relevant für Patienten in der CP und AP der CML mit Zweit- und Dritt- bzw. Viertlinientherapie; er entfällt für Patienten in der letzten Phase der CML, der Blastenkrise.

### ***Reduktion der Krankheitsaktivität***

Dieser Überbegriff umfasst die Aspekte „hämatologisches Ansprechen“, „zytogenetisches Ansprechen“ und „molekulares Ansprechen“ (siehe Tabelle 4-2). Diese drei Aspekte sind hierarchisch organisiert in dem Sinne, dass die beobachtete Häufigkeit der Ereignisse in fallender Tendenz, die Wertigkeit der Endpunkte jedoch in steigender Reihenfolge angeordnet ist. Die Patientenerfahrbarkeit ist für den Endpunkt „hämatologisches Ansprechen“ teilweise gegeben (keine Blutarmut, keine Oberbauchbeschwerden); die Endpunkte „zytogenetisches Ansprechen“ und „molekulares Ansprechen“ sind definitionsgemäß Ergebnisse von Laboruntersuchungen. Die Bedeutung der Reduktion der Krankheitsaktivität wird unabhängig von den aktiven Forschergruppen in Klinik und Wissenschaft betont (Vigil et al., 2011; Hanfstein et al., 2012; Marin et al., 2012) und findet sich dementsprechend in den Leitlinien

der europäischen und deutschen Fachgesellschaften (Baccarani et al., 2009; Hochhaus et al., 2013). Besondere Bedeutung zugesprochen wird insbesondere in der Erstlinie der molekularen Remission (=molekulares Ansprechen) und hier speziell dem „tiefen Ansprechen“ (Abwesenheit von BCR-ABL-Transkripten bei Nachweisgrenzen von <0,01% bzw. <0,0032%, nach Anpassung der Resultaten an die sogenannte Internationale Skala (IS)). Die Relevanz des Endpunktes „Reduktion der Krankheitsaktivität“ ist für alle betrachteten Studienpopulationen (Zweit- und Dritt- bzw. Viertlinientherapie in der CP, fortgeschrittene CML) in gleicher Weise gültig.

Tabelle 4-2: Hämatologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen

<b>Hämatologisch</b>	
Komplett (CHR)	Leukozytenzahl <10 x 10 <sup>9</sup> /l
	Blutplättchen (Thrombozyten) <450 x 10 <sup>9</sup> /l
	Keine unreifen Granulozyten, Basophile <5%, rote Blutkörperchen <450 x 10 <sup>9</sup> /l
	Milz nicht tastbar
<b>Zytogenetisch</b>	
Komplett (CCyR) <sup>1</sup>	Keine Ph+ Metaphasen mittels CBA oder <1% <i>bcr-abl</i> -positive Zellkerne mittels FISH der Interphase
Partiell (PCyR) <sup>1</sup>	1-35% Ph+ Metaphasen mittels CBA
Gering (mCyR)	36-65% Ph+ Metaphasen mittels CBA
Minimal (minCyR)	66-95% Ph+ Metaphasen mittels CBA
Keine (keine CyR)	>95% Ph+ Metaphasen mittels CBA
<b>Molekular<sup>2,3</sup></b>	
Komplett (CMR)	<i>bcr-abl</i> -mRNA mittels quantitativer RT-PCR nicht nachweisbar (unterhalb der Nachweisgrenze von 0,01%, 0,0032% oder 0,001%, je nach Empfindlichkeit des Assays)
Gut (MMR)	<i>bcr-abl</i> -mRNA ≤0,1% auf der Internationalen Skala
<p><i>bcr-abl</i>-mRNA: Transkript (messenger RNA) des <i>bcr-abl</i>-Fusionsgens; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: Komplettes molekulares Ansprechen; CyR: Zytogenetisches Ansprechen; mCyR: Geringes zytogenetisches Ansprechen; minCyR: Minimales zytogenetisches Ansprechen; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; RT-PCR: Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion</p> <p><sup>1</sup> PCyR und CCyR bilden gemeinsam das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR)</p> <p><sup>2</sup> Die DGHO-Leitlinie definiert noch zusätzlich zwei Arten des tiefen molekularen Ansprechens („Tief: <i>bcr-abl</i>-mRNA &lt;0,01%“ und „tief: <i>bcr-abl</i>-mRNA &lt;0,0032%“). Dabei wird der Quotient von <i>bcr-abl</i>-mRNA zum Kontrollgen &lt;0,1% nach dem internationalen Standard gebildet.</p> <p><sup>3</sup> Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach der internationalen Skala (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.</p> <p>Quelle: (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013)</p>	

Die EMA stellt in ihrer im Dezember 2012 aktualisierten Leitlinie zur Bewertung von Krebsmedikamenten (Guidelines on the evaluation of anticancer medicinal products in man) in einer „condition specific guidance“ für CML die besondere Bedeutung der Endpunkte molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen heraus (European Medicines Agency, 2012). Die Guideline misst sowohl dem Grad als auch dem Zeitpunkt des Ansprechens eine sehr wichtige prognostische Bedeutung bei. In der Erstlinientherapie wird zwischen einem optimalen, und suboptimalen Ansprechen sowie einem Therapieversagen abhängig von Grad und Zeitpunkt des Ansprechens (ESMO Guideline) differenziert:

Tabelle 4-3: Definitionen des Therapieansprechens

	<b>optimales Ansprechen (Weiterführen der Behandlung)</b>	<b>suboptimales Ansprechen (engmaschige Monitorierung)</b>	<b>Therapieversagen (Behandlungsumstellung)</b>
3 Monate	CHR	< CHR	kein HR
6 Monate	≥ PCyR	< PCyR	kein CyR
12 Monate	CCyR	< CCyR	< PCyR
18 Monate	≥ MMR	< MMR	<CCyR
jeder Zeit	kein Verlust des Ansprechens	Verlust des MMR	Verlust des CHR
	Mutationen <sup>a</sup>	Verlust des CCyR	Mutationen <sup>b</sup>

a: Mutationen der BCR-ABL Kinasedomäne immer noch Imatinib-sensitiv.  
b: Mutationen der BCR-ABL Kinasedomäne Imatinib-insensitiv.  
Abkürzungen: CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen

Für den Patienten ist mit einem optimalen Ansprechen die Remission und die Weiterführung der Therapie verbunden, gegenwärtig wird auch die Möglichkeit des Absetzens der TKI-Therapie bei anhaltender molekularer Remission diskutiert. Ein suboptimales Ansprechen ist mit der Notwendigkeit engmaschiger Verlaufskontrollen und sensitiver Testverfahren (PCR) und ggfs. einer Therapieumstellung verbunden; ein Therapieversagen markiert die Umstellung auf eine andere Therapie.

Im Zulassungsprozess wurde für jeden Patienten das beste Ansprechen unter Behandlung mit Bosutinib anhand folgender Hierarchisierung bestimmt: CMR, MMR, CCyR, MCyR, CHR, MHR, und hämatologisches Gesamtansprechen (OHR).

Das Ansprechen auf die Therapie ist insofern patientenrelevant, als dass sein Ausmaß und Zeitpunkt Aussagen über das Gesamtüberleben und die Krankheitsprogression erlauben, das Ausbleiben oder der Verlust des Ansprechens aber den Zeitpunkt eines Therapiewechsels definieren (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Definition des unzureichenden Ansprechens und der Resistenz auf Tyrosinkinaseinhibitoren

Zeit nach Beginn der TKI-Therapie	Ansprechen	
	hämatologische und zytogenetische Kriterien	PCR-Kriterien
<b>Erstlinie</b>		
3 Monate	keine CHR, kein CyR	<i>bcr-abl</i> -mRNA >10% (IS)
6 Monate	>35% Ph+, keine PCyR	
12 Monate	>0% Ph+, keine CCyR	<i>bcr-abl</i> -mRNA >1% (IS)
18 Monate		<i>bcr-abl</i> -mRNA >0,1% (IS)
Jeder Zeitpunkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlust der CHR</li> <li>• Verlust der CCyR</li> <li>• Mutationen mit komplettem Verlust der TKI-Wirkung</li> <li>• klonale Evolution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlust der MMR</li> <li>• andere Mutationen mit reduzierter TKI-Bindung</li> </ul>
<b>Zweitlinie</b>	provisorisch definiert durch zytogenetische Meilensteine (3 Monate >95% Ph+, 6 Monate >66% Ph+, 12 Monate >35% Ph+)	
<i>bcr-abl</i> -mRNA: Transkript (messenger RNA) des <i>bcr-abl</i> -Fusionsgens; CCyR: komplette zytogenetische Response; CHR: komplette hämatologische Response; IS: Internationale Skala; MMR: gute (majore) molekulare Response; Ph+: Philadelphia-Chromosom-positiv; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor nach (Hochhaus et al., 2013)		

In der Erstlinienbehandlung gibt das Ausmaß des zytogenetischen und des molekularen Ansprechens bereits nach 3 oder 6 Monaten Hinweise auf das Gesamtüberleben, Krankheitsprogression und einen etwaigen Therapiewechsel. Hanfstein et al. (2012) konnten zeigen, dass BCR-ABL-Transkripte nach IS (Bestimmung der mRNA des BCR-ABL-Gens mittels quantitativer RT-PCR und Standardisierung nach der IS) von  $\geq 10\%$  mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 87% verknüpft ist und einen frühen Therapiewechsel nahe legt, während eine BCR-ABL-IS von  $\leq 1\%$  auf ein günstiges 5-Jahres-Gesamtüberleben von 97% hinweist. Patienten mit >35% Ph+ Metaphasen hatten ein signifikant geringeres 5-Jahres-Gesamtüberleben (87%) als Patienten mit  $\leq 35\%$  Ph+ (95%;  $p=0,036$ ) (Hanfstein et al., 2012). Marin et al. (2012) zeigten, dass Patienten mit einer BCR-ABL-mRNA-Last von >9,84% zu Monat 3 eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des 8-Jahres-Gesamtüberlebens haben als Patienten mit einer BCR-ABL-mRNA-Last von  $\leq 9,84\%$  (56,9% vs. 93,3%,  $p<0,001$ ) (Marin et al., 2012). Gemäß den Ergebnissen von Hughes et al. (2010) hatten Patienten mit einer BCR-ABL-mRNA-Last von >10% zu Monat 6 und >1% zu Monat 12 ein geringeres ereignisfreies Überleben und eine höhere Rate der AP/BK-Progression als Patienten mit einer geringeren BCR-ABL-mRNA-Last (Hughes et al., 2010).

Sind in der Erstlinie Ansprechen und Gesamtüberleben und Progression eindeutig miteinander assoziiert, stellt sich in der Zweitlinie und allen weiteren Behandlungslinien die Situation nicht so klar dar. Hier hat auch das Ansprechen auf die jeweilige(n) vorangegangene(n)

Therapie(n) Einfluss auf das Ansprechen und das Ergebnis der aktuellen Therapie (Hochhaus et al., 2013), und auch der Grund für den Therapiewechsel (Resistenz oder Intoleranz) ist maßgeblich für den Erfolg der weiteren Behandlung, wobei TKI-resistente Patienten im Allgemeinen eine geringere Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche Behandlung in der nächsten Therapielinie haben als TKI-intolerante Patienten. Allerdings zeigen, wie auch in der Behandlung der neu diagnostizierten CP der Ph+ CML, auch Patienten in der Zweitlinientherapie mit frühem MCyR (nach 3 Monaten) im Vergleich zu Patienten ohne MCyR sowohl eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, während der Behandlung eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu sterben (12% vs. 25%,  $p=0,002$ ), als auch ein verbessertes Gesamtüberleben (98% vs. 88%,  $p=0,005$ ) (Cortes et al., 2012). Dieser Effekt stellt sich auch zu späteren Zeitpunkten (nach 6, 9 oder 12 Monaten) des Ansprechens ein. Patienten mit mehrfachem TKI-Versagen und frühem MCyR nach 3 Monaten zeigen zumindest eine niedrigere Wahrscheinlichkeit, während der Behandlung eine Krankheitsprogression zu erleiden oder zu sterben (21% vs. 39%,  $p=0,049$ ). Die Assoziation zwischen Erreichen oder Aufrechterhaltung des zytogenetischen Ansprechens zu einem späteren Zeitpunkt (nach 6, 9 oder 12 Monaten) und Progression/Tod bzw. Gesamtüberleben hingegen ist signifikant (Tabelle 4-5):

Tabelle 4-5: Gutes zytogenetisches Ansprechen und Progression/Tod bzw. Gesamtüberleben bei Patienten mit multiplem TKI-Versagen

Ansprechen	Kumulative Inzidenz von Progression/Tod			Gesamtüberleben		
	n	Wahrscheinlichkeit zu 24 Monaten (95%-KI)	$p^1$	n	Wahrscheinlichkeit zu 24 Monaten (95%-KI)	$p^2$
nach 3 Monaten						
MCyR	28	21% (11-44)	0,049	28	88% (68-96)	0,232
kein MCyR	67	39% (29-53)		87	86% (76-92)	
nach 6 Monaten						
MCyR	36	19% (10-38)	0,018	40	92% (77-97)	0,027
kein MCyR	38	42% (29-62)		72	84% (73-91)	
nach 9 Monaten						
MCyR	34	15% (7-33)	0,026	40	95% (80-99)	0,022
kein MCyR	28	36% (22-59)		68	88% (77-94)	
nach 12 Monaten						
MCyR	31	10% (3-29)	0,033	40	95% (81-99)	0,023
kein MCyR	21	29% (15-57)		63	89% (78-94)	
MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen						
<sup>1</sup> Gray-Test zum Gruppenvergleich der kumulativen Inzidenz						
<sup>2</sup> Gruppenvergleich gemäß Log-Rank-Test nach (Cortes et al., 2012)						

In fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung, insbesondere in der BK, stellen klonale Evolution, >50% Blasten, hohe Anzahl an roten Blutkörperchen, eine kurze Dauer der CP, extramedulläre Manifestation und vor allem unzureichendes Ansprechen auf die Initialtherapie prognostische Faktoren dar (Ibrahim et al., 2010; Hehlmann, 2012).

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten eine notwendige und wichtige Komponente. Voraussetzung für eine valide Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität ist die Erhebung der unbeeinflussten subjektiven Patienteneinschätzung z.B. anhand standardisierter Fragebögen. Die Systeme FACT-Leu (Webster et al., 2002; Cella et al., 2012) und EQ-5D (Rabin und de Charro, 2001) bieten eine Möglichkeit der robusten, transkulturellen (Verfügbarkeit von validierten Übersetzungen in viele Sprachen) Evaluation der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die Erfassung dieses Endpunkts erfolgt subjektiv, unbeeinflusst und durch Selbstzuordnung. Die Relevanz des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ist für alle betrachteten Studienpopulationen (Zweit- und Dritt- bzw. Viertlinientherapie in der CP, fortgeschrittene CML) in gleicher Weise gültig. Für den FACT-Leu wurden minimal important differences (MID) im Sinne einer Relevanzschwelle für den intra-individuellen Vergleich für die Subskalen körperliches Wohlbefinden (2 Punkte), emotionales Wohlbefinden (2 Punkte) und funktionales Wohlbefinden (2 Punkte) identifiziert (Trask et al., 2012). Eine MID für soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB) ist nicht verfügbar; für die Summenskalen wurden folgende MID verwendet: LEUS (4 Punkte), FACT-G (3 Punkte), FACT-Leu Total (6 Punkte) und FACT-TOI (5 Punkte).

### ***Unerwünschte Ereignisse***

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (GCP, ICH E6) (International Conference on Harmonisation (ICH), 1996) erstellt. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten unerwünschten Ereignisse in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (MedDRA) codiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht und schließt auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunktes ist konzeptionell auf das Registrieren der Gesamtheit des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreibt der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wesentlich die Lebensrealität des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen. Die Relevanz des Endpunktes „Unerwünschte Ereignisse“ ist für alle betrachteten Studienpopulationen (Zweit- und Dritt- bzw. Viertlinientherapie in der CP, fortgeschrittene CML) in gleicher Weise gültig.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern die vorliegenden Studien dazu geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Dabei sollen verschiedene Studientypen nicht in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten<sup>4</sup> 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 anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> 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 Heterogenität<sup>6</sup> 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.*

Die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Daten sind aufgrund des unterschiedlichen Designs und der unterschiedlichen Art der Erhebung nicht geeignet, um meta-analytisch zusammengefasst zu werden. Daher wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

---

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.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden, wenn sich die Studien bezüglich dieser Faktoren unterscheiden. 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.*

Sensitivitätsanalysen wurden, sofern sie im Studienbericht oder anderen Quelldokumenten berichtet wurden, präsentiert. Dabei wurden prä-spezifizierte Sensitivitätsanalysen von solchen unterschieden, die post-hoc durchgeführt wurden. Als prä-spezifizierte Sensitivitätsanalysen gelten solche, die spätestens im Statistischen Analyseplan definiert wurden.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. -stadium

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte 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. 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.*

Subgruppenanalysen dienen der Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und sind hilfreich bei der Identifikation von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Entsprechend der Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potentielle 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 potentiellen 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.

Weder im Studienbericht noch in den zusätzlichen Analysen, die der Europäischen Zulassungsbehörde im Rahmen des Zulassungsprozesses zur Verfügung gestellt wurden, wurden Subgruppenanalysen nach Alter und Geschlecht dargestellt bzw. gefordert. Die öffentlich zugänglichen Dokumente der US Amerikanischen Zulassungsbehörde liefern Ergebnisse zu Subgruppenanalysen für den Endpunkt MCyR bezüglich Alter, Geschlecht, Ethnizität und Region. Diese sind unter (Statistical Review [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2012/203341Orig1s000StatR.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/203341Orig1s000StatR.pdf)) nachzulesen, werden allerdings für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens und möglicher unterschiedlicher Effekte in Subgruppen wegen des nicht kontrollierten Studiendesigns nicht herangezogen. An dieser Stelle sei nochmals darauf hingewiesen, dass für Arzneimittel für die Behandlung seltener Leiden unterhalb der Umsatzgrenze von 50 Mio. Euro die Daten der für Deutschland relevanten Zulassung heranzuziehen sind.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist, wie für viele andere Arzneimittel auch, eine zentrale europäische Zulassung durch die Europäische Kommission vorgeschrieben.

Diese sog. „Centralized Procedure“ dient auch der Harmonisierung der Anwendungsgebiete neuer Arzneimittel im europäischen Binnenmarkt. Die wissenschaftliche Bewertung erfolgt durch den CHMP in einem Konsensverfahren. Im CHMP sitzen Fachleute der Zulassungsbehörden der Mitgliedsstaaten. Nachdem der CHMP sich nicht für eine Erst- und Zweitlinientherapie mit Bosutinib ausgesprochen hat, erfolgte die Empfehlung, Bosutinib für Patienten zuzulassen, für die sich andere mögliche Therapieoptionen weitgehend erschöpft haben.

Aus den Kohorten der Zulassungsstudie wurden anhand von post-hoc Kriterien Patienten mit einem ungedeckten medizinischen Bedarf selektiert. Die Kriterien (siehe Tabelle 4-6) wurden nach Beratung und Diskussion mit der EMA abgestimmt und legten die Patienten fest, für die, nach Imatinib-Versagen oder nach Versagen von Imatinib sowie mindestens einem TKI der 2. Generation, Dasatinib und/oder Nilotinib, (Resistenz oder Intoleranz), die übrigen zugelassenen TKI nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden können. Die Kriterien berücksichtigen sowohl Nebenwirkungen durch die vorangegangene TKI-Therapie, vorhandene Komorbiditäten als auch vorhandene Mutationen von BCR-ABL, die bekanntermaßen eine Dasatinib- bzw. Nilotinib-Resistenz verursachen oder damit assoziiert sind.

Die oben genannte Subpopulation ist eine Studien-Subpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, die zusätzlich von der EMA im Rahmen einer post-hoc Subanalyse der Referenzstudie bewertet wurde. Bei diesen Patienten hatte Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt, und die übrigen zugelassenen TKI wurden nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen. Im Folgenden werden diese Populationen entsprechend der im Zulassungsverfahren verwendeten Terminologie als Subpopulationen, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht („unmet medical need“), bezeichnet. Daten zum Nutzen werden jeweils für die Subpopulationen, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, und die jeweiligen „Referenzpopulationen“ der Studie 3160A4-200 präsentiert, wobei die Ergebnisse der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht als primär und die Ergebnisse der Referenzpopulation als unterstützend zu sehen sind.

Die Selektionskriterien dieser post-hoc-Selektion von Patienten sind in Tabelle 4-6 dargestellt:

Tabelle 4-6: Kriterien zur Identifikation der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht aus Studie 3160A4-200

<b>Faktoren, die gegen den Einsatz von Dasatinib/Nilotinib sprechen</b>		
<b>TKI</b>	<b>Mutation</b>	<b>Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz</b>
<b>Dasatinib</b>	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
<b>Nilotinib</b>	Y253, E255, F359	Koronarverschluss, Koronarstent, arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, gestörte Glukosetoleranz, Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes, Pankreatitis

Die Ergebnisse der Kohorten der Studie 3160A4-200 werden gemäß Studienprotokoll in der Regel getrennt für Imatinib-resistente und Imatinib-intolerante Patienten (CP-CML Zweitlinientherapie) bzw. Dasatinib- oder Nilotinib-resistente und Dasatinib- oder Nilotinib-intolerante Patienten (CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie) präsentiert. Darüber hinaus werden die vom CHMP angeforderten post-hoc-Analysen zur Differenzierung zwischen TKI-resistenten und TKI-intoleranten Patienten bzw. primär bzw. sekundär-resistenten Patienten innerhalb der Populationen, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, im Abschnitt 4.3.2.3.3.8 (Subgruppenanalysen) berichtet. Definitionen für die primäre Resistenz und sekundäre (oder erworbene) Resistenz wurden in den Antworten auf die Behördenanfrage genauer spezifiziert.

#### 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 möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch

<sup>7</sup> 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.

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

<sup>9</sup> 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“<sup>10</sup>, 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 ist<sup>11</sup>. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

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

- *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).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt. Daher ist eine Beschreibung der Methodik indirekter Vergleiche nicht notwendig.

### **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).

---

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. Lühmann, 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.

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**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war.*

*Von den randomisierten kontrollierten Studien, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden, sollen die Studien, deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle randomisierten kontrollierten Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

*Benennen Sie nur randomisierte, kontrollierte Studien, 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“, Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-7: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3160A4-3000	ja	laufend	8 Jahre	Bosutinib (500mg täglich) Imatinib (400mg täglich)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-7 enthält alle von Pfizer durchgeführten und laufenden randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Bosutinib im Anwendungsgebiet Ph+ CML. Die angegebenen Informationen bilden den Stand vom 18.03.2013 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-7 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-8: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
3160A4-3000	In die Studie wurden ausschließlich therapienaive Ph+ CML-Patienten eingeschlossen und steht somit in Widerspruch zu E1.

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. 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 Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[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 der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

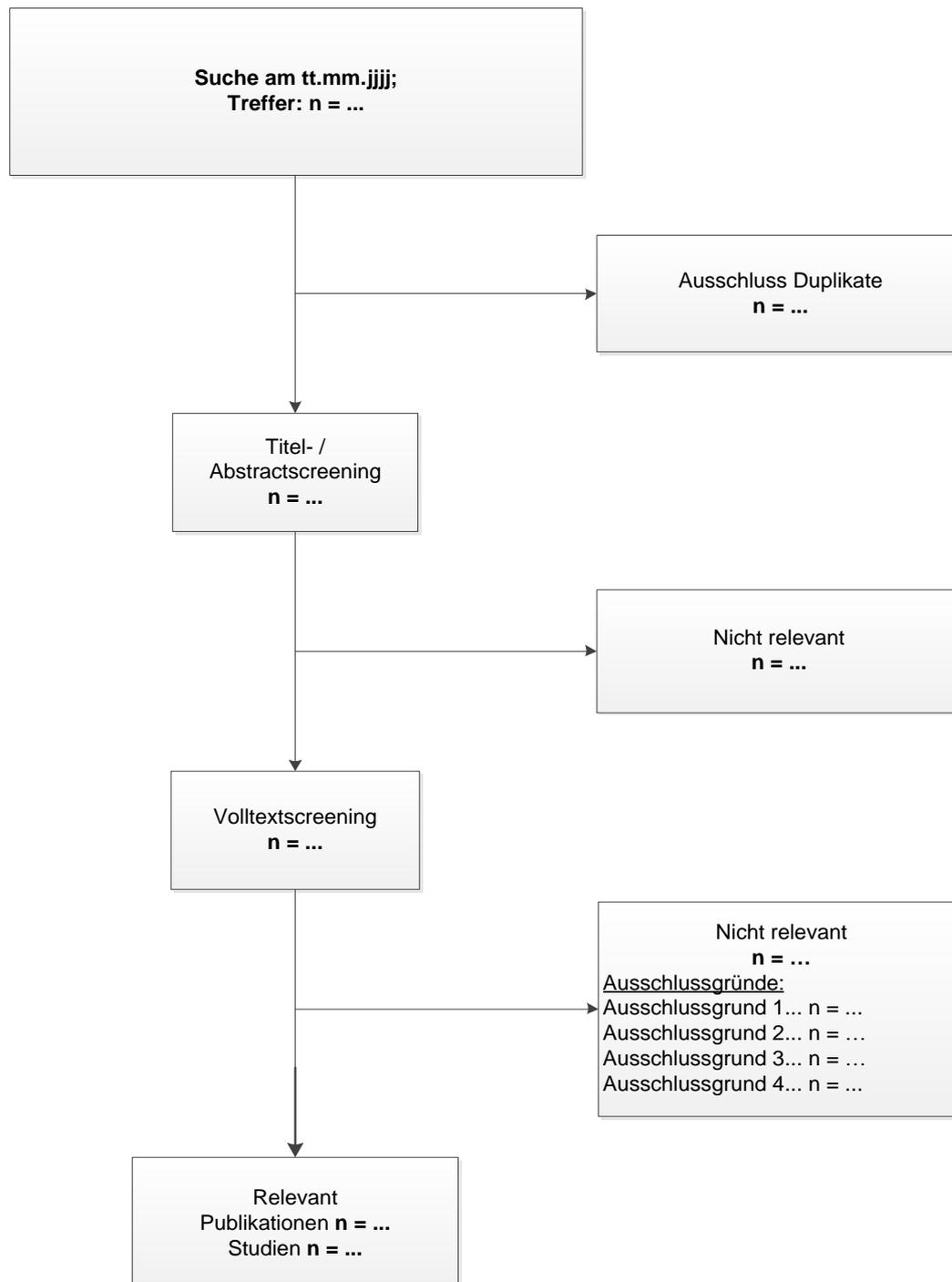


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-7) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde (sofern eine solche durchgeführt wurde). Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [Zitate], clinicalstudyresults.org [Zitate]	ja	Nein

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.  
b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.

#### 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 für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Datenquellen. 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 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt 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-F zu hinterlegen.

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

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen</b> ( <b>Zahl der randomisierten Patienten</b> )	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
<Studie 1>	RCT, doppelblind, parallel	Jugendliche und Erwachsene, leichtes bis mittelschweres Asthma	<Gruppe 1> (n= 354) <Gruppe 2> (n= 347)	Run-in: 2 Wochen Behandlung: 6 Monate	Europa (Deutschland, Frankreich, Polen) 9/2003 – 12/2004	FEV1; Asthma-Symptome, Exazerbationen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-12: 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>
<Studie 1>	xxx 250 µg, 1 Inhalation bid  + Placebo 2 Inhalationen bid	yyy 200 µg, 2 Inhalationen bid  + Placebo 1 Inhalation bid	Vorbehandlung: zzz 1000 µg pro Tag, 4 Wochen vor Studienbeginn  Bedarfsmedikation: aaa

Tabelle 4-13: 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>
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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

Es wurden keine randomisierten Studien mit Bosutinib im zugelassenen Anwendungsgebiet durchgeführt.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandler			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 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
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler

Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst und 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). Werden Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt, ist das zu begründen.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-18: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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 Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT**

Für die 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.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse 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.*

## 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. 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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

##### 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 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Referenzen Studien	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an die übliche 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.*

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. 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.

##### 4.3.2.2.2 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-G. 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-G.*

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

#### 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 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige das Ver- zerrungspotenzial be- einflussende Punkte
<Studie 1>	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein / unklar	ja / nein

1) Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar.

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.

Bosutinib ist als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen. Aufgrund des begrenzten Anwendungsgebietes, für das Bosutinib zugelassen ist, ist die Zahl der Patienten limitiert.

**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. 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**

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Zulassungsstudie (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
3160A4-200	ja	laufend		Bosutinib
Japanische Studie	nein	laufend		Bosutinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-27 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus sollte nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Tabelle 4-27 bildet den Studienstatus zum 18.03.2013 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-27 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Japanische Studie	Es liegen keine Ergebnisse vor

Stellen Sie die abgebrochenen und laufenden Studien, die nicht in die Bewertung eingehen, in Anhang 4-D und Anhang 4-E dar.

**4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

Es wurde keine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt, da die Erstzulassung von Bosutinib nicht länger als 12 Monate zurückliegt (Datum der Erstzulassung in den USA: 04.09.2012).

**4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern**

Tabelle 4-29: Relevante Studien aus der Suche in Studienregistern – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Identifikationsorte (Name der Studienregister und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein / n. d. <sup>b</sup> )
3160A4-200	clinicaltrials.gov [NCT00261846] (Cortes et al., 2011; Clinicaltrials.gov NCT00261846, 2012; Khoury et al., 2012; Trask et al., 2012; Trask et al., 2013), ICTRP [EUCTR2005-004230-40-DE, NCT00261846] (Kantarjian et al., 2011; ICTRP EUCR2005- 004230-40-DE, 2012)	ja	n. d.
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. b: n. d. = bibliografische Literaturrecherche nicht durchgeführt.</p>			

**4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-30: Studienpool – Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
nicht zutreffend						
<b>nicht kontrolliert, einarmig</b>						
3160A4-200	ja	ja	nein	ja (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)	ja [clinicaltrials.gov NCT00261846(Clinicaltrials.gov NCT00261846, 2012), ICTRP EUCTR2005-004230-40-DE, NCT00261846 (Kantarjian et al., 2011; ICTRP EUCTR2005-004230-40-DE, 2012)]	ja (Cortes et al., 2011; Khoury et al., 2012; Trask et al., 2012; Trask et al., 2013)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.						
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt 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 Verzerrungspotenzial.*

*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-F zu hinterlegen.*

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

Tabelle 4-31: 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>Teil1:</u> Erwachsene mit bestätigter Ph+ CML, die resistent/refraktär gegenüber Imatinib sind (Dosierung ≥600mg)</p> <p><u>Teil 2:</u> Erwachsene mit bestätigter Ph+ CML oder Ph+ ALL jeder Phase, die eine Imatinib-Resistenz (Dosierung ≥600mg) 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) Imatinib-Intoleranz (n=88)</p> <p><u>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie:</u> N=118</p> <p>Imatinib NI +/oder D<sup>a</sup> (n=4) Imatinib + D Resistent (n=37) Imatinib + D Intolerant (n=50) Imatinib + NI Resistent (n=27)</p> <p><u>Fortgeschrittene Phasen:</u> N=164</p> <p>AP-CML (n=76) BK-CML (n=64)</p>	<p><u>Teil 1 (Dosis-Eskalation):beendet</u></p> <p><u>Teile 2</u> <u>Screening:</u> 4 Wochen <u>Behandlung/ Nachbeobachtung:</u> Studie noch laufend</p>	<p>International</p> <p><u>Regionen:</u> Nord Amerika, EU, Ost Europa, Afrika und Asien. Die 5 Länder mit den meisten eingeschlossen 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, UK</p> <p>01/2006 – (laufend)</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gemäß SAP: Rate des guten zytogenetischen Ansprechen (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)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Gutes zytogenetisches Ansprechen (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)</li> <li>Kumulative MCyR-Rate (Dasatinib/Nilotinib-resistente Ph+ CML-Patienten in der CP, mit vorherigem Imatinib-Versagen) nach 24 Wochen (CP-CML Dritt/Viertlinientherapie)</li> <li>Kumulative MCyR-Rate (CML-Patienten in der AP/BK) nach 24 Wochen (AP/BK-CML)</li> </ul>

<p>ALL (n=24)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum und Dauer des MCyR (Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten; resistent/intolerant)</li> <li>• Kumulative CHR (CP-CML Zweitlinie, CP-CML Dritt/Viertlinie, AP/BK-CML)</li> <li>• OHR für Imatinib-resistente Ph+ CML-Patienten in der AP/BK</li> <li>• Gesamt- und progressionsfreies Überleben</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Molekulares Ansprechen bei Ph+ CML-Patienten mit CCyR als bislang bestes Ansprechen</li> <li>• Zytogenetisches Ansprechen bei Ph+ CML-Patienten, die als bestes Ansprechen bislang nur ein CHR hatten</li> <li>• Transformation in die AP/BK</li> <li>• Dauer des MMR (CP-CML Zweitlinientherapie), MCyR (CP-CML Dritt/Viertlinientherapie) bzw. des OHR (AP/BK-CML)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> </ul>
<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>	

Tabelle 4-32: 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: 500mg täglich, orale Gabe  mit Wasser und einer Mahlzeit</p>	<p>Im ersten Teil der Behandlung erhielten die Patienten 400, 500 und 600 mg des Arzneimittels, einmal täglich.</p> <p>Die Dosis für den zweiten Teil war 500 mg einmal täglich. Eine tolerabilitätsadaptierte (keine Arzneimittelwirkungen vom Grad 3 oder höher) Dosiserhöhung auf 600 mg einmal täglich war bei mangelnder Wirksamkeit möglich. Bei Toxizität konnte die Dosis in 100mg-Schritten bis zu einer minimalen Dosis von 300mg 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 Exposition zu einem (Imatinib) oder mehreren TKI gehabt haben konnten. Die Beschreibung dieser Kohorten ist in Tabelle 4-33 zusammengefasst und der Übersicht der Charakteristika der Studienpopulation vorangestellt.

Tabelle 4-33: Kohorten der Studie 3160A4-200 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Kohorte	Patienten	Therapielinie Bezeichnung
	<i>Primäre Kohorte</i>		
CP-CML Zweitlinientherapie	Kohorte 1	Patienten mit <b>Imatinib-resistenter/refraktärer</b> CML in der CP, die mit keinem TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib	CP-CML Zweitlinientherapie <b>IM-resistent</b>
	<i>Explorative Kohorten</i>		
	Kohorte 2	Patienten in der CP der CML, die mit keinem anderen TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib und eine <b>Imatinib-Intoleranz</b> aufwiesen	CP-CML Zweitlinientherapie <b>IM-intolerant</b>

	Kohorte	Patienten	Therapielinie Bezeichnung
CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie	Kohorte 3	Patienten in der CP der CML mit <b>Imatinib Intoleranz</b> und anschließender <b>Dasatinib Resistenz</b>	CP-CML Drittlinientherapie <b>IM + D-resistant</b>
	Kohorte 4	Patienten mit <b>Imatinib Resistenz/Intoleranz</b> und anschließender <b>Dasatinib Intoleranz</b>	CP-CML Drittlinientherapie <b>IM + D-intolerant</b>
	Kohorte 5	Patienten mit <b>Imatinib Resistenz/Intoleranz</b> und anschließender <b>Nilotinib Resistenz</b>	CP-CML Drittlinie <b>IM + N-resistant</b>
	Kohorte 6	Patienten mit <b>Imatinib Resistenz/Intoleranz</b> und anschließender <b>Dasatinib und Nilotinib Resistenz/Intoleranz</b> (Viertlinie) <u>oder</u> mit <b>Imatinib Resistenz/Intoleranz</b> und anschließender <b>Nilotinib Intoleranz</b> (Drittlinie)	CP-CML Dritt-/ Viertlinientherapie <b>IM + (NI + D) oder IM + NI-intolerant</b> (IM + NI +/-or D)
Fortgeschrittene Phasen der CML (und ALL)	Kohorte 7	Patienten mit fortgeschrittener Leukämie (AP-CML, BK-CML, Ph+ ALL) mit <b>Imatinib Resistenz/Intoleranz</b>	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 <b>Resistenz/Intoleranz gegenüber Imatinib, Dasatinib, und/oder Nilotinib</b>	AP-CML $\geq 2$ TKI BK-CML $\geq 2$ TKI Ph+ ALL $\geq 2$ TKI

Für die vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib wurden in Anlehnung an die Betrachtungen im Zulassungsverfahren die in Tabelle 4-33 dargestellten Kohorten zusammengefasst. Alle Studienergebnisse werden getrennt für die folgenden Kohorten präsentiert:

- Patienten in der CP der CML, die mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt wurden (Zweitlinientherapie) [Kohorten 1 und 2]
- Patienten in der CP der CML, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren (Dritt- bzw. Viertlinientherapie) [Kohorten 3 – 6]
- Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML (AP und BK) [Kohorten 7 und 8]

Studie 3160A4-200 schloss auch Patienten mit Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) ein. Diese Patienten wurden im Rahmen dieses Dossiers nicht betrachtet, da sie außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Bosutinib liegen.

**Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie**

Definition der Chronischen Phase:

<b>Befunde des peripheren Bluts:</b>	<b>Befunde des Knochenmarks:</b>
<15% Blasten <30% Blasten und Promyelozyten <20% Basophile Zahl der Blutplättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ (unabhängig von der Behandlung)	<15% Blasten <30% Blasten und Promyelozyten Keine extramedulläre Beteiligung (ausgenommen Leber/Milz)

In dieser Kohorte wurden Patienten in der CP der CML betrachtet, die zuvor mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren und bei denen Imatinib aufgrund einer Resistenz oder Intoleranz versagt hatte. Patientencharakteristika sind separat für Patienten mit Resistenz und Patienten mit Intoleranz aufgeführt.

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML - *Zweitlinientherapie* (Demographie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/ m (%)	Ethnie n (%)			
				Asiatisch	Schwarz	Weiß	Andere
3160A4-200							
<b>CP-CML Zweitlinientherapie</b>							
IM-resistent	200	50,3 (14,5)	42/ 58	43 (22)	12 (6)	133 (67)	12 (6)
IM-intolerant	88	54,3 (15,8)	58/ 42	22 (25)	5 (6)	54 (61)	7 (7)
Gesamt	288	51,5 (15,0)	47/ 53	65 (23)	17 (6)	187 (65)	19 (7)
Abkürzungen: IM: Imatinib; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; m: männlich; SD: Standardabweichung; w: weiblich							

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-Zweitlinientherapie (Baseline Charakteristika, ECOG Performance Status und vorangegangene Therapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	Größe (cm) Mittelwert (SD)	ECOG Performance Status n (%) <sup>a</sup>		
				0	1	2
3160A4-200						
<i>CP-CML Zweitlinientherapie</i>						
IM-resistent	200	81,2 (26,1)	169,6 (10,4)	156 (78)	44 (22)	0
IM-intolerant	88	73,9 (18,5)	166,2 (10,0)	64 (74)	22 (25)	1 (1)
Gesamt	288	78,9 (24,2)	168,6 (10,4)	220 (77)	66 (23)	1 (0,3)
a: Daten zum ECOG Performance Status fehlten bei einem Patienten mit Imatinib Intoleranz						
Abkürzungen: IM: Imatinib; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; m: männlich; SD: Standardabweichung; w: weiblich						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-Zweitlinientherapie (vorhergehende Krebstherapie)– weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anzahl der vorangegangenen Therapien n (%)		Vorherige Interferon- Therapie		Vorherige Stammzell- transplantation	
		1	2	ja (%)	nein (%)	ja (%)	nein (%)
3160A4-200							
<i>CP-CML Zweitlinientherapie</i>							
IM-resistent	200	128 (64)	72 (36)	69 (34,5)	131 (65,5)	6 (3)	194 (97)
IM-intolerant	88	65 (74)	23 (26)	23 (26,1)	65 (73,9)	2 (2)	86 (98)
Gesamt	288	193 (67)	95 (33)	193 (67)	95 (33)	8 (3)	280 (97)
Abkürzungen: IM: Imatinib; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; SD: Standardabweichung							

Tabelle 4-37: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-*Zweitlinientherapie* (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Zeit seit CML Diagnose (Jahre)	Dauer der Imatinib Vortherapie (Jahre)	Nachbeobachtungsdauer <sup>a</sup> (Monate)
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
3160A4-200				
<i>CP-CML Zweitlinientherapie</i>				
IM-resistent	200	4,68 (3,33)	3,094 (1,965)	32,47 (12,33)
IM-intolerant	88	4,22 (3,57)	2,393 (2,265)	33,7 (10,93)
Gesamt	288	4,54 (3,41)	2,877 (2,084)	32,85 (11,91)
a: Zeitspanne zwischen erster Dosis und letztem Kontakt oder Tod des Patienten				
Abkürzungen: Im: Imatinib; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; SD: Standardabweichung				

#### *Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie*

Für die Bewertung von Imatinib in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie wurden Patienten betrachtet, die

- neben Imatinib-Intoleranz/Resistenz anschließend Dasatinib nicht vertragen hatten (IM + D-intolerant)
- bzw. resistent dagegen waren (IM + D-resistent),
- resistent/intolerant gegenüber Imatinib waren und in einer Folgetherapie resistent gegen Nilotinib waren (IM +NI-resistent) und
- die neben einer Intoleranz / Resistenz gegen Imatinib auch eine Intoleranz gegenüber Nilotinib zeigten (IM+NI-intolerant; Drittlinientherapie) oder die neben einer Imatinib-Resistenz/Intoleranz auch resistent/intolerant gegenüber Dasatinib und Nilotinib sind (IM+NI+D); Viertlinientherapie). Diese zusammengefasste Gruppe wird in tabellarischen Darstellungen unter folgendem Kürzel subsummiert: IM + NI + /or D.

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-*Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Baseline Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/ m (%)	Ethnie n (%)			
				Asiatisch	Schwarz	Weiß	Andere
3160A4-200							
<i>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i>							
IM + D-resistent	37	52,86 (11,66)	62 / 38	4 (11)	1 (3)	27 (73)	6 (14)
IM + D-intolerant	50	58,28 (12,05)	54 / 46	9 (18)	1 (2)	38 (76)	2 (4)
IM + NI-resistent	27	48,89 (14,52)	48 / 52	3 (11)	3 (11)	17 (63)	4(15)
IM + NI + /or D	4	50,50 (13,63)	50 / 50	0 (0)	1 (25)	3 (75)	0
Gesamt	118	54,17 (13,00)	55 / 45	16 (14)	6 (5)	85 (72)	11 (9)
Abkürzungen: IM: Imatinib intolerant/resistent; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; m: männlich; SD: Standardabweichung; w: weiblich							

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-*Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Baseline Charakteristika, ECOG Performance Status und vorangegangene Therapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	Größe (cm) Mittelwert (SD)	ECOG Performance Status n (%)	
				0	1
3160A4-200					
<i>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i>					
IM + D-resistent	37	73,16 (16,95)	164,74 (9,01)	28 (76)	9 (24)
IM + D-intolerant	50	82,55 (20,78)	168,61 (12,64)	31 (63)	18 (37)
IM + NI-resistent	27	71,53 (15,18)	165,72 (9,50)	25 (93)	2 (7)
IM + NI + /or D	4	91,49 (11,95)	175,85 (11,11)	2 (50)	2 (50)
Gesamt	118	77,42 (18,88)	167,02 (11;00)	86 (74)	31 (26)
a: Daten zum ECOG Performance Status fehlten bei einem Patienten mit IM+D-intolerant					
Abkürzungen: cm: Zentimeter; D: Dasatinib; kg: Kilogramm; IM: Imatinib intolerant/resistent; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; NI: Nilotinib; SD: Standardabweichung					

Tabelle 4-40: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-*Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Vorhergehende Krebstherapie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	Anzahl der vorangegangenen Therapien n (%)			Vorherige Interferon- Therapie		Vorherige Imatinib Therapie	
	2	3	4	ja (%)	nein (%)	IM- intolerant (%)	IM- resistent (%)
3160A4-200							
IM + D resistent	13 (35)	24 (65)	0 (0)	24 (65)	13 (35)	5 (14)	32 (86)
IM + D intolerant	27 (54)	23 (46)	0 (0)	23 (46)	27 (54)	21 (42)	29 (58)
IM + NI resistent	17 (63)	10 (37)	0 (0)	10 (37)	17 (63)	9 (33)	18 (67)
IM + NI + /or D	1 (25)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	2 (50)	1 (25)	3 (75)
Gesamt	56 (47)	60 (51)	2 (2)	57 (48)	61 (52)	36 (31)	82 (69)
Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib-intolerant/resistent; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; NI: Nilotinib; SD: Standardabweichung							

Studie Gruppe	Vorherige Dasatinib Therapie		Vorherige Nilotinib Therapie		Vorherige Stammzelltransplantation	
	ja (%)	nein (%)	ja (%)	nein (%)	ja (%)	nein (%)
3160A4-200						
IM + D resistent	37 (100)	0 (0)	0 (0)	37 (100)	2 (5)	35 (95)
IM + D-intolerant	50 (100)	0 (0)	0 (0)	50 (100)	5 (10)	45 (90)
IM + NI resistent	0 (0)	27 (100)	27 (100)	0 (0)	0 (0)	27 (100)
IM + NI + /or D	3 (75)	1 (25)	4 (100)	0 (0)	2 (50)	2 (50)
Gesamt	30 (76)	28 (24)	31 (26)	87 (74)	9 (8)	109 (92)
Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib-intolerant/resistent; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; NI: Nilotinib; SD: Standardabweichung						

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-*Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Zeit seit CML Diagnose (Jahre) Mittelwert (SD)	Dauer der Imatinib Vortherapie (Jahre) Mittelwert (SD)	Dauer der Dasatinib Vortherapie (Monate) Mittelwert (SD)
3160A4-200				
<i>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i>				
IM + D resistent	37	7,23 (3,68)	2,671 (1,676)	30 21,2 (11,4)
IM + D-intolerant	50	6,41 (4,13)	2,842 (1,655)	40 16,9 (10,2)
IM + NI resistent	27	5,9 (3,52)	2,626 (1,64)	NA NA
IM + NI + /or D	4	8,51 (5,48)	3,465 (2,335)	2 4,1 (4)
Gesamt	118	6,6 (3,88)	2,761 (1,666)	72 18,4 (11)

Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib-intolerant/resistent; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; NI: Nilotinib; SD: Standardabweichung

Tabelle 4-42: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten in der CP der CML-*Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Dauer der Nilotinib Vortherapie (Monate) Mittelwert (SD)	Nachbeobachtungs- dauer <sup>a</sup> (Monate) Mittelwert (SD)	Anzahl Studienabbrecher n (%)
3160A4-200				
<i>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i>				
IM + D resistent	37	NA NA	22,08 (11,69)	18 (48,6)
IM + D-intolerant	50	NA NA	31,15 (12,94)	11 (22,0)
IM + NI resistent	27	27 13,2 (8,9)	22,76 (10,46)	5 (18,5)
IM + NI + /or D	4	4 4,4 (2,5)	32,95 (7,33)	1 (25,0)
Gesamt	118	31 12 (8,8)	26,45 (12,57)	35 (29,7)

a: Zeitspanne zwischen erster Dosis und letztem Kontakt oder Tod des Patienten  
Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib-intolerant/resistent; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; NI: Nilotinib; SD: Standardabweichung

***Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)***

Die Patienten mit einer fortgeschrittenen CML befanden sich entweder in der akzelerierten Phase (AP) oder in der Blastenkrise (BK).

Tabelle 4-43: Definitionen der fortgeschrittenen Phasen:

Befunde Diagnosen	Peripheres Blut	Knochenmark
<b>Akzelerierte Phase</b>	15-29 % Blasten ≥30% Blasten und Promyelozyten ≥20% Basophile Blutplättchen <100x100 <sup>9</sup> /l (unabhängig von der Behandlung)	15-29% Blasten ≥30% Blasten und Promyelozyten ≥20% Basophile
<b>Blastenkrise</b>	≥30% Blasten im Blut oder dem Knochenmark Extramedulläre Beteiligung (andere als Leber/Milz)	
Die Beobachtung mindestens eines der Kriterien der schlechteren Erkrankungsphase markierte den Übergang und somit die Diagnose einer schlechteren Phase (d.h. ein Anteil an Basophilen von 20% allein war ausreichend für das Anheben der Diagnose von der chronischen in die akzelerierte Phase).		

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Baseline Charakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre) Mittelwert (SD)	Geschlecht w/ m (%)	Ethnie n (%)			
				Asiatisch	Schwarz	Weiß	Andere
3160A4-200							
<b>Fortgeschrittene Phasen der CML</b>							
AP	76	49,80 (13,96)	45 / 55	20 (26)	5 (7)	46 (61)	5 (7)
BK	64	46,77 (16,39)	36 / 64	14 (22)	11 (17)	38 (59)	1 (2)
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; m: männlich; SD: Standardabweichung; w: weiblich							

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Baseline Charakteristika, ECOG Performance Status und vorangegangene Therapien) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Gewicht (kg) Mittelwert (SD)	Größe (cm) Mittelwert (SD)	ECOG Performance Status n (%)		
				0	1	2
3160A4-200						
<b>Fortgeschrittene Phasen der CML</b>						
AP	76	75,66 (16,82)	168,55 (9,99)	41 (54)	33 (43)	2 (3)
BK	64	74,32 (18,73)	170,77 (8,25)	22 (34)	28 (44)	14 (22)
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; cm: Zentimeter, kg: Kilogramm; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; SD: Standardabweichung						

Tabelle 4-46: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Vorhergehende Krebstherapie) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Anzahl der vorangegangenen Therapien (%)				Vorherige Interferon- Therapie		Vorherige Imatinib Therapie	
		1	2	3	4	ja (%)	nein (%)	ja (%)	nein (%)
3160A4-3000									
<i>Fortgeschrittene Phasen der CML</i>									
AP	76	29 (38)	22 (29)	19 (25)	6 (8)	38 (50)	38 (50)	76 (100)	0
BK	64	30 (47)	16 (25)	16 (25)	2 (3)	19 (30)	45 (70)	64 (100)	0

Studie Gruppe	N	Vorherige DasatinibTherapie		Vorherige NilotinibTherapie		Vorherige Stammzell- transplantation	
		ja (%)	nein (%)	ja (%)	nein (%)	ja (%)	nein (%)
3160A4-3000							
<i>Fortgeschrittene Phasen der CML</i>							
AP	76	25 (33)	51 (67)	15 (20)	61 (80)	7 (9)	69 (91)
BK	64	23 (36)	41 (64)	12 (19)	52 (81)	4 (6)	60 (94)
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung;							

Tabelle 4-47: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Zeit seit CML Diagnose (Jahre)	Dauer der Imatinib Vortherapie (Jahre)	Dauer der Dasatinib Vortherapie (Monate)	
		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)
3160A4-200					
<i>Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)</i>					
AP	76	6,82 (4,8)	3,225 (1,821)	21	10,6 (9,6)
BK	64	4,15 (3,6)	1,928 (1,374)	16	11,4 (10,3)
a: Zeitspanne zwischen erster Dosis und letztem Kontakt oder Tod des Patienten					
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung;					

Tabelle 4-48: Charakterisierung der Studienpopulationen; Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK) (Patientendisposition) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Dauer der Nilotinib Vortherapie (Monate) Mittelwert (SD)	Nachbeobachtungsdauer <sup>a</sup> (Monate) Mittelwert (SD)	Anzahl Studienabbrecher n (%)
3160A4-200				
<i>Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)</i>				
AP	76	11 10,2 (11,8)	25,95 (16,43)	36 (47,4)
BK	64	11 5,8 (8,5)	16,17 (12,98)	45 (70,3)
a: Zeitspanne zwischen erster Dosis und letztem Kontakt oder Tod des Patienten Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung;				

### Populationen, für die medizinische Versorgungslücken bestehen

Die demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika der Populationen, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, sind in Tabelle 4-49 zusammengefasst. Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, waren im Mittel älter als Patienten aus der entsprechenden Referenzpopulation und wiesen gemessen am ECOG Performance Status zu Studienbeginn einen schlechteren Allgemeinzustand auf.

Tabelle 4-49: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie); Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	CP-Zweitlinie (n = 15)	CP-Drittlinie (n = 21)	AP (n = 5)	BK (n = 11)	Gesamt (n = 52)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Geschlecht</b>					
Weiblich	5 (33)	10 (48)	2 (40)	4 (36)	21 (40)
Männlich	10 (67)	11 (52)	3 (60)	7 (64)	31 (60)
<b>Ethnie</b>					
Weißer	12 (80)	14 (67)	5 (100)	5 (45)	36 (69)
Schwarze	1 (7)	2 (10)	0	4 (36)	7 (13)
Asiaten	0	2 (10)	0	2 (18)	4 (8)
Andere	2 (13)	3 (14)	0	0	5 (10)

	<b>CP-Zweitlinie (n = 15)</b>	<b>CP-Drittlinie (n = 21)</b>	<b>AP (n = 5)</b>	<b>BK (n = 11)</b>	<b>Gesamt (n = 52)</b>
<b>Merkmal</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>Gewicht (kg)</b>					
N	15	21	5	11	52
Mean	88,60	76,62	77,20	74,12	79,60
SD	22,34	15,62	19,64	14,96	18,48
Minimum	58,00	50,00	52,50	54,50	50,00
Maximum	141,90	117,40	98,30	94,30	141,90
Median	88,80	72,20	78,50	72,60	78,00
<b>Größe (cm)</b>					
N	15	20	4	11	50
Mean	171,51	168,93	167,75	172,05	170,30
SD	9,89	8,95	9,95	5,74	8,62
Minimum	156,00	156,00	156,00	162,00	156,00
Maximum	194,00	191,00	179,00	180,00	194,00
Median	170,00	166,50	168,00	172,70	170,00
Missing	0	1	1	0	2
<b>Alter (Jahre)</b>					
N	15	21	5	11	52
Mean	61,47	58,71	62,40	46,55	57,29
SD	14,65	11,25	11,76	21,39	15,57
Minimum	24,00	30,00	48,00	19,00	19,00
Maximum	81,00	79,00	73,00	80,00	81,00
Median	65,00	58,00	66,00	51,00	58,00
<b>Alterskategorie</b>					
<65 Jahre	6 (40)	14 (67)	2 (40)	9 (82)	31 (60)
≥65 Jahre	9 (60)	7 (33)	3 (60)	2 (18)	21 (40)
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; cm: Zentimeter, kg: Kilogramm; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; SD: Standardabweichung Quelle: Tabelle 11 (European Medicines Agency, 2013b); Datenschnitt vom 28. März 2011					

Tabelle 4-50: Charakterisierung der Studienpopulationen (krankheitsspezifische Charakteristika); Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Merkmal	CP-Zweilinie (n = 15)	CP-Drittlinie (n = 21)	AP (n = 5)	BK (n = 11)	Gesamt (n = 52)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>ECOG Performance Status</b>					
0	6 (40)	13 (62)	1 (20)	2 (18)	22 (42)
1	9 (60)	8 (38)	4 (80)	6 (55)	27 (52)
2	0	0	0	3 (27)	3 (6)
<b>Anzahl vorangegangener Therapien</b>					
1	10 (67)	0	0	6 (55)	16 (31)
2	5 (33)	9 (43)	3 (60)	1 (9)	18 (35)
3	0	12 (57)	2 (40)	4 (36)	18 (35)
<b>Vorherige Interferon-Therapie?</b>					
Nein	10 (67)	9 (43)	1 (20)	7 (64)	27 (52)
Ja	5 (33)	12 (57)	4 (80)	4 (36)	25 (48)
<b>Vorherige Imatinib-Therapie?</b>					
Intolerant	3 (20)	6 (29)	1 (20)	2 (18)	12 (23)
Resistent	12 (80)	15 (71)	4 (80)	9 (82)	40 (77)
<b>Vorherige Dasatinib-Therapie?</b>					
Nein	15 (100)	5 (24)	2 (40)	9 (82)	31 (60)
Ja	0	16 (76)	3 (60)	2 (18)	21 (40)
<b>Vorherige Nilotinib-Therapie?</b>					
Nein	15 (100)	16 (76)	5 (100)	8 (73)	44 (85)
Ja	0	5 (24)	0	3 (27)	8 (15)
<b>Vorherige Stammzelltransplantation?</b>					
Nein	14 (93)	20 (95)	3 (60)	10 (91)	47 (90)
Ja	1 (7)	1 (5)	2 (40)	1 (9)	5 (10)
Datenschnitt vom 28. März 2011 Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; cm: Zentimeter, CP: Chronische Phase; kg: Kilogramm; N: Anzahl der Patienten in der Behandlungsgruppe/Auswertung; n: Anzahl der Patienten in entsprechender Kategorie; SD: Standardabweichung;					

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

## Studiendesign

### *Studie 3160A4-200*

Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 zeigen das Design der die Zulassung begründenden und damit im Fall von Bosutinib, einem Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie 3160A4-200. Die Studie 3160A4-200 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 chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, 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 chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise 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 werden in der vorliegenden Bewertung nicht berücksichtigt, da sie nicht der Fragestellung entsprechen. Die betrachteten Kohorten werden im Folgenden bezeichnet als:

- Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie
- Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie
- Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)

Für die statistischen Auswertungen wurden folgende Auswertungspopulationen verwendet:

#### „All treated Population“:

Diese Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben. Es handelt sich um die Population zur Beurteilung der Endpunkte PFS und OS, molekulares Ansprechen sowie zur Beurteilung aller sicherheitsrelevanten Endpunkte.

#### „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. Es handelt sich um die Population zur Beurteilung der Endpunkte zytogenetisches Ansprechen und hämatologisches Ansprechen.

Die noch laufende Studie startete mit dem Einschluss des ersten Patienten am 18. Januar 2006. Die Rekrutierung endete mit dem Einschluss des letzten Patienten am 20. April 2010. Eine Zwischenauswertung erfolgte basierend auf einem Datenschnitt vom 28. März 2011. Aktualisierte Daten, basierend auf einem Datenstand vom 15. Februar 2012, wurden im Rahmen der Zulassung für die Endpunkte OS, zytogenetisches Ansprechen für die Referenzpopulation der Dritt/Viertlinienpatienten mit CML in der CP ergänzt.

### ***Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use***

In Rahmen des „Compassionate Use“ wird ein Arzneimittel aus humanitären Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt, die an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt und die mit einem genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

Vom 01. August 2012 an wurden mehr als 130 Patienten im Sinne des „Compassionate Use“ mit Bosutinib behandelt. Bosutinib konnte nach Patienten-Anfrage über einen Arzt und einer Prüfung durch Pfizer an einen namentlich genannten Patienten abgegeben werden. Die Zahl der gestellten Anfragen unterstreicht die Bedeutung der bestehenden Versorgungslücke, insbesondere für solche Patienten mit Intoleranzen und Resistenzen gegenüber zugelassenen TKI, für Patienten, die die vorhandenen Therapieoptionen ausgeschöpft haben bzw. die für vorhandene Therapieoptionen gar nicht in Frage kommen (allo-SZT). Sie zeigt weiterhin, dass die behandelnden Ärzte den therapeutischen Nutzen von Bosutinib erkannt haben, nämlich dass Bosutinib in der Lage ist, den Bedarf an zusätzlichen Therapieoptionen zu erfüllen.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden die Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des „Compassionate Use“ explizit von den Rapporturen nachgefragt. Daher forderte Pfizer von ca. 80% der involvierten Ärzte Patientenberichte für Ph+ CML-Patienten an. Die restlichen 20% der involvierten Ärzte konnten entweder nicht erreicht werden oder hatten Patienten, deren Behandlung mit Bosutinib erst begonnen hatte. Die Rücklaufquote betrug ungefähr 25%, sodass insgesamt 26 Patientenberichte der Zulassungsbehörde vorlagen.

### **Studienpopulation**

#### ***Studie 3160A4-200***

Tabelle 4-34 und folgende stellen die Charakteristika der Studienpopulation der Studie 3160A4-200 dar. Die Darstellung erfolgt getrennt für Patienten in der CP der CML, bei denen Bosutinib als Zweitlinientherapie oder Dritt- bzw. Viertlinientherapie gegeben wurde und Patienten in fortgeschrittenen Phasen der Erkrankung (AP, BK).

Insgesamt wurden 288 Patienten mit Bosutinib in der Zweitlinientherapie behandelt, die zuvor unter Imatinib versagt hatten (Resistenz (N=200) oder Intoleranz (N=88)). 118 Patienten waren neben Imatinib mit mindestens einem weiteren TKI behandelt worden und hatten eine Resistenz oder Intoleranz gezeigt (N=37 mit Resistenz gegenüber Dasatinib, N=50 mit Intoleranz gegenüber Dasatinib, N=27 mit Resistenz gegenüber Nilotinib und N=4 mit Unverträglichkeit gegenüber Nilotinib). Drei von diesen 4 Patienten hatten alle 3 zugelassenen TKI ausgeschöpft (Viertlinientherapie); einer wies neben einem Imatinib-Versagen auch noch eine Nilotinib-Intoleranz auf. Die Kohorte der Patienten mit fortgeschrittener CML umfasste 140 Patienten, 76 in der akzelerierten Phase und 64 Patienten in der Blastenkrise.

Das mittlere Alter der CML-Patienten in Studie 3160A4-200 lag bei Patienten in der CP je nach Therapielinie zwischen 51 und 54 Jahren und in fortgeschrittenen Phasen bei 47 bzw. 50 Jahren. Der Anteil der Frauen lag bei Patienten in der CP zwischen 47% und 55% und in fortgeschrittenen Phasen zwischen 36% und 45%. In allen betrachteten Kohorten waren die Patienten mehrheitlich kaukasischer Ethnie. Die mittlere Zeit seit Diagnosestellung variierte bei Patienten in der CP zwischen 4,5 und 6,6 Jahren und lag bei Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung bei 4,1 bzw. 6,8 Jahren. Alle Patienten in der Studie waren entsprechend der Einschlusskriterien mit Imatinib vorbehandelt. Die mittlere Dauer der Imatinib-Behandlung lag bei ca. 3 Jahren für Patienten in der CP der CML und bei 1,9 bzw. 3,2 Jahren für Patienten in der BK bzw. AP. Der Anteil der Patienten mit vorangegangener Interferon-Behandlung variierte zwischen 30% (Patienten in der BK) und 67% (Patienten in der CP, und Imatinib als alleinigem TKI). Die mittlere Nachbeobachtungsdauer lag zwischen 16 Monaten bei Patienten in der BK und 33 Monaten bei Patienten mit CP in der Zweitlinientherapie. Die Anteile der Patienten, die die Studie vorzeitig abgebrochen haben, lagen zwischen 18,8% und 29,7% bei Patienten in der CP und bei 47,4% und 70,3% bei Patienten in der AP und BK. Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren für Patienten in der CP der CML in der Zweitlinientherapie: Tod (11,1%), Patientenwunsch (3,5%) und Lost-to-follow-up (3,5%). Für Patienten in der CP der CML, die Bosutinib in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie erhielten brachen 29,7% der Patienten die Studie ab; 18,6% verstarben, und jeweils 4,2% der Patienten brachen die Studie auf eigenen Wunsch ab bzw. waren Lost-to-follow-up. Von den CML-Patienten in der AP der CML brachen 47,4% der Patienten die Studie vorzeitig ab. Die häufigsten Gründe für den Studienabbruch waren Tod (38,2%) und Lost-to-follow-up (5,3%). Von den CML-Patienten in der BK brachen 70,3% der Patienten die Studie vorzeitig ab. Die häufigsten Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch waren Tod (65,6%) und Lost-to-follow-up (3,1%).

Aus den Studienkohorten der Studie 3160A4-200 wurden insgesamt 52 Patienten identifiziert, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht (siehe Abschnitt 4.2.5.5). Charakteristika dieser 52 Patienten ähneln den Charakteristika der Patienten aus den entsprechenden Referenzpopulationen der Studie 3160A4-200 weitgehend. Abweichungen waren hinsichtlich des Gesundheitszustandes zu Studienbeginn zu beobachten, der anhand des Wertes auf der der ECOG Performance Status beurteilt wurde.

Aus der Kohorte der CP-CML-Patienten, die mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt wurden, wurden 15 Patienten identifiziert, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Diese Patienten waren im Mittel 10 Jahre älter als die Patienten aus der Referenzpopulation, der Anteil der Patienten die älter als 65 Jahre waren betrug 60%. Zudem hatten diese Patienten gemessen am ECOG Performance Status einen schlechteren Gesundheitszustand als Patienten aus der Referenzpopulation.

Aus der Kohorte der CP-CML-Patienten, die mit Imatinib und mindestens einem weiteren TKI vorbehandelt waren, wurden 21 Patienten identifiziert, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Die Baseline Charakteristika dieser Patienten waren weitgehend konsistent mit denen der entsprechenden Referenzpopulation.

Aus der Kohorte der CML-Patienten in der akzelerierten Phase der Erkrankung wurden 5 Patienten identifiziert, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Die Überprüfung der Konsistenz der Baseline-Charakteristika ist aufgrund der geringen Patientenzahl schwierig.

Aus der Kohorte der CML-Patienten in der Blastenkrise wurden 11 Patienten identifiziert, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Die Baseline-Charakteristika waren weitgehend mit denen der entsprechenden Referenzpopulation vergleichbar. Der Anteil der Patienten mit einer uneingeschränkten Aktivität (ECOG Performance Status=0) war in der Population, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, geringer als in der entsprechenden Referenzpopulation.

Abbildung 3 zeigt eine Übersicht der in der Zulassung von Bosutinib betrachteten Patientengruppen aus der Studie 3160A4-200.

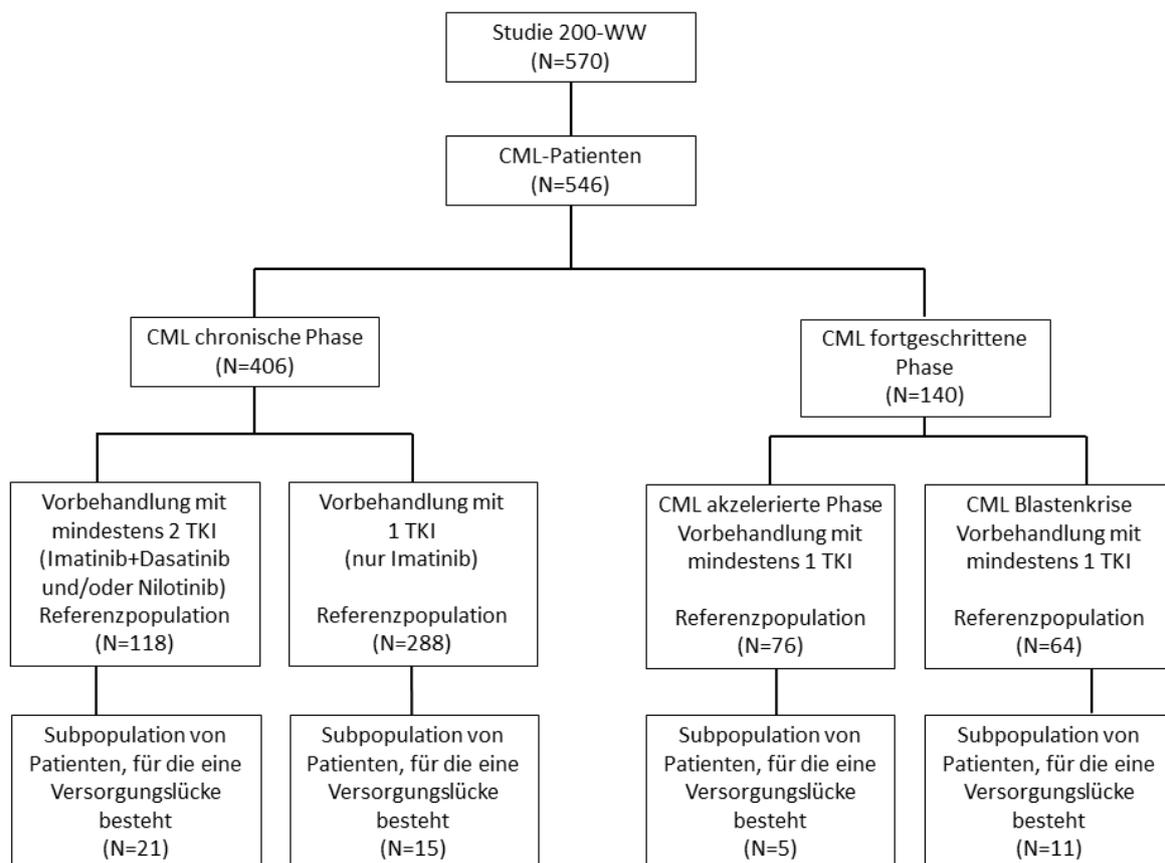


Abbildung 3: Flussdiagramm Patientengruppen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studie 3160A4-200

**Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use**

Aufgrund der Regularien für die Abgabe eines Arzneimittels im Sinne des Compassionate Use erfüllen Patienten, die an einem solchen Programm teilnehmen, dieselben Charakteristika wie die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, dahingehend, dass sie nach TKI-Versagen oder Nicht-Eignung für eines der bislang zugelassenen TKI (aufgrund von Mutationen oder Komorbiditäten) nur noch begrenzte bzw. keine Behandlungsoption haben.

**4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene**

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-G. 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-G.

Tabelle 4-51: 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						aufgrund ihres Studiendesigns potenziell hoch verzerrt <sup>a</sup>
Patientenberichte aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des „Compassionate Use“ <sup>c</sup>						aufgrund ihres Studiendesigns potenziell hoch verzerrt <sup>b</sup>
a: Nicht kontrollierte Studie b: Fallserien c: Zusammenfassungen der Ergebnisse aus Patientenberichten sind im Abschnitt 4.3.2.3.3.8 zu finden						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Studie 3160A4-200**

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials der nicht kontrollierten Studie 3160A4-200 konnte 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 die Verfügbarkeit standardisierter und sensitiver Untersuchungsmethoden (PCR) zur

standardisierte Messung des therapeutischen Ansprechens (Kriterien der European Leukemia Network (ELN) Guidelines (Baccarani et al., 2009)) kann die Aussagesicherheit für einzelne Endpunkte ggfs. hochgestuft werden und wird endpunktspezifisch diskutiert.

Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, PFS und unerwünschte Ereignisse wurden alle patientenrelevanten Endpunkte für die „Evaluable Population“ analysiert. Diese Auswertungspopulation umfasste Patienten, die zumindest eine Gabe Bosutinib erhalten hatten und für die eine adäquate Beurteilung zu Studienbeginn vorlag. Entgegen der Vorgabe im Studienprotokoll wurde im Statistischen Analyseplan diese Auswertungspopulation als die primäre festgelegt. Rationale hierfür ist, dass angesichts der Heterogenität bezüglich des Krankheitsstatus in dieser unterschiedlich vorbehandelten Population eine aussagekräftige Einschätzung des Tumorstatus zu Baseline notwendig ist, um Veränderungen bezogen auf den Ausgangszustand beurteilen zu können.

### **Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use**

Für die Patientenberichte aus Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use ist ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Verzerrungen sind aufgrund der selektiven Patientenstruktur, des möglicherweise selektiven Rücklaufs von Erhebungsbögen, sowie aufgrund der im Vergleich zu Interventionsstudien und Beobachtungsstudien wenig strukturierten Datenerfassung nicht auszuschließen. Pfizer wies den CHMP ausdrücklich auf diese Limitationen hin (Pfizer Ltd, 2012a). Die Rapporteurs forderten aber im Rahmen des Zulassungsverfahrens ausdrücklich diese Daten zur Unterstützung der Evidenz für die Patientengruppe für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Wie bereits im Zulassungsverfahren sind die Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use auch für die hier vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens als unterstützend zu sehen.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Tabelle 4-52: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	PFS	CMR/MMR	CCyR/MCyR	CHR/OHR <sup>b</sup>	HRQL	UE
<b>3160A4-200</b>							
<i>CP-CML Zweitlinie</i>	•	•	•	•	•	•	•
<i>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie</i>	•	•	•	•	•	•	•
<i>Fortgeschrittene Phasen</i>	•	•		•	•	•	•
<p>b: Das hämatologische Gesamtansprechen wurde bei den Patienten mit fortgeschrittener Leukämie als ausschlaggebender Endpunkt gesehen und für die anderen Gruppen nicht erfasst. Deren Augenmerk lag auf dem zytogenetischen Ansprechen. Das komplette hämatologische Ansprechen wurde für alle Therapielinien und Erkrankungsphasen untersucht</p> <p>Abkürzungen: CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen ; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; HRQL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MCyR: gutes molekulares Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; OHR: hämatologisches Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte Ereignisse</p>							

#### 4.3.2.3.3.1 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-53: Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben

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.</p> <p>Berechnungen wurden unter der Annahme durchgeführt, dass ein 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 analysiert.</p> <p>Kaplan-Meier-Überlebensraten zu 1 und zu 2 Jahren wurden präsentiert. Wenn erreicht, so wurden auf der Basis der Kaplan-Meier-Analysen mediane Überlebenszeiten angegeben.</p> <p>Das Gesamtüberleben wurde für alle Studienkohorten untersucht.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotential auszugehen. Allerdings zählt das Gesamtüberleben aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da er verlässlich und

unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Befunder erhoben werden kann. Das führt zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben geeignet ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde das Gesamtüberleben in allen Kohorten der Studie 3160A4-200 untersucht. Zur Analyse wurde die „All Treated“ Population verwendet und Kaplan-Meier-Methoden zur Schätzung der Überlebensraten nach einem und nach zwei Jahren verwendet. Die Darstellung des Gesamtüberlebens beruht auf dem Datenschnitt vom 28.03.2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011) für die Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie und Patienten mit fortgeschrittener CML sowie der aktualisierten Auswertung vom 15.02.2012 (Pfizer Ltd, 2012b) für die Patienten in der CP der CML, die mit Bosutinib in Dritt- oder Viertlinientherapie behandelt wurden.

*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.*

Tabelle 4-54 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach einem bzw. zwei Jahren – Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=200)		IM-intolerant (N=88)		Gesamt (N=288)	
	Rate	95% KI	Rate	95% KI	Rate	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Patienten, die verstorben sind						
n (%)	29 (14,5)		5 ( 5,7)		34 (11,8)	
Rate Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzer)						
nach 1 Jahr	95,9 (92,0; 97,9)		98,8 (92,0; 99,8)		96,8 (94,0; 98,3)	
nach 2 Jahren	87,6 (82,1; 91,5)		97,6 (90,9; 99,4)		90,6 (86,5; 93,5)	
Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzer) wurde nicht erreicht						
Quelle: CSR Tabelle 8-23; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Tabelle 4-55 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach einem bzw. zwei Jahren – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM+D-resistent (N=37)	IM+D-intolerant (N=49)	IM+NI-resistent (N=26)	IM+NI+/or D (N=4)	Gesamt (N=116)
	Rate (95% KI)	Rate (95% KI)	Rate (95% KI)	Rate (95% KI)	Rate (95% KI)
<b>3160A4-200</b>					
Patienten, die verstorben sind					
n (%)	10 (26,3)	8 (16,0)	4 (14,8)	1 (25,0)	23 (19,3)
Rate Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzer)					
nach 1 Jahr	83,6 (67,0; 92,3)	93,9 (82,3; 98,0)	96,3 (76,5; 99,5)	100 (100; 100)	91,4 (84,6; 95,3)
nach 2 Jahren	77,4 (59,7; 88,0)	85,4 (71,7; 92,8)	92,4 (73,0; 98,1)	75 (12,8; 96,1)	84 (75,8; 89,6)
Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzer) wurde nicht erreicht.					
Quelle: Supplementary Tables Clinical Overview Addendum Tabelle 28; Datenschnitt vom 15. Februar 2012 (Pfizer Ltd, 2012b)					
Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NI: Nilotinib					

Tabelle 4-56 Gesamtüberleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Nach einem bzw. zwei Jahren – Patienten mit *fortgeschrittener* CML

Studie	AP			BK		
	Nur IM (N=45)	Multi TKI (N=31)	Total (N=76)	Nur IM (N=35)	Multi TKI (N=29)	Total (N=64)
<b>3160A4-200</b>						
Patienten, die verstorben sind						
n (%)	14 (31,1)	15 (48,4)	29 (38,2)	19 (54,3)	23 (79,3)	42 (65,6)
Medianes Gesamtüberleben (in Monaten)						
	n.e.	33,4	n.e.	11,2	9,2	11,1
Rate Gesamtüberleben (%) (Kaplan-Meier-Schätzer)						
nach 1 Jahr	77,6 (62,3; 87,3)	73,8 (54,4; 86,0)	76 (64,7; 84,2)	45,7 (28,4; 61,4)	41,4 (23,7; 58,3)	43,8 (31,3; 55,6)
nach 2 Jahren	69,7 (53,4; 81,2)	60,2 (40,6; 75,1)	65,6 (53,4; 75,4)	42,4 (25,5; 58,4)	27,6 (13,1; 44,3)	35,4 (23,8; 47,3)
Quelle: CSR, Tabelle 10-19; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; IM: Imatinib; N: Anzahl Patienten in Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ansprechen; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor						

***Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (nur Imatinib als TKI-Vortherapie)****Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Von den 15 Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand und die bislang nur mit Imatinib vorbehandelt waren, verstarben in der der Nachbeobachtungszeit der Studie 6 Patienten (die minimale Nachbeobachtungszeit zum Datenschnitt 15. Februar 2012 betrug ungefähr 25 Monate), davon 4 aufgrund einer Krankheitsprogression; bei 2 Patienten war die Todesursache unbekannt. Keiner der Todesfälle trat unter Bosutinib-Behandlung (bis zu 30 Tage nach der letzten Dosis) auf.

*Referenzpopulation*

Der geschätzte Anteil des Gesamtüberlebens lag nach 1 Jahr bei 96,8% und nach 2 Jahren bei 90,6% (95-% KI: 86,5; 93,5); die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht. Während sich die Schätzer für die 1-Jahres Überlebensrate zwischen Patienten mit Imatinib-Resistenz bzw. Toleranz kaum unterschieden, war die 2-Jahres Überlebensrate der Imatinib-intoleranten Patienten höher im Vergleich zur Rate der Imatinib-Resistenten (97,6% (90,9; 99,4) vs. 87,6% (82,1; 91,5)).

***Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie******Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

Fünf der 21 Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand und die mit Bosutinib in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie behandelt wurden, verstarben. 3 der 5 Patienten verstarben aufgrund eines oder mehrerer UE, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden, 1 Patient aufgrund einer Progression der CML, bei einem weiteren war die Todesursache unbekannt.

***Referenzpopulation***

Der geschätzte Anteil des Gesamtüberlebens lag nach 1 Jahr bei 91,4% (84,6; 95,3) und nach 2 Jahren bei 84% (75,8; 89,6); die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht.

***Patienten mit fortgeschrittener CML******Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht und die sich zu Studienbeginn in der AP der CML befanden, verstarben 3 der insgesamt 5 Patienten. 2 Patienten verstarben aufgrund eines oder mehrerer UE, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden, 1 Patient aufgrund einer Progression der CML.

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht und die sich zu Studienbeginn in der BK der CML befanden, verstarben 9 der insgesamt 11 Patienten. 2 Patienten verstarben aufgrund eines oder mehrerer UE, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden, 7 Patienten aufgrund einer Progression der CML.

***Referenzpopulation***

Der geschätzte Anteil des Gesamtüberlebens lag bei Patienten, die sich zu Studienbeginn in der AP der CML befanden, nach 1 Jahr bei 76% (64,7; 84,2) und nach 2 Jahren bei 65,6% (53,4; 75,4); die mediane Überlebenszeit wurde noch nicht erreicht.

Bei Patienten, die sich zu Studienbeginn in der BK befanden, war der geschätzte Anteil des Gesamtüberlebens nach 1 Jahr bei 43,8% (31,3; 55,6) und nach 2 Jahren bei 35,4% (23,8; 47,3); das mediane Gesamtüberleben betrug 11,1 Monate.

#### 4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunktes Progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<p>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 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"> <li>• Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise,</li> <li>• als Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC) (Verdopplung über einen Zeitraum von <math>\geq 1</math> Monat, mit einer WBC Zahl <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math> (Bestätigung mindestens eine Woche später)),</li> <li>• Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung),</li> <li>• Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30%</li> </ul> <p>Berechnungen der Zeitspanne wurde unter der Annahme durchgeführt, dass ein Monat 30,4 Tage hat und 1 Jahr 12 Monaten entspricht.</p> <p>Zensierungen erfolgen 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>Kaplan-Meier-Überlebensraten zu 1 und zu 2 Jahren wurden zusammen mit den entsprechenden Konfidenzintervallen präsentiert. Wenn erreicht, so wurden auf der Basis der Kaplan-Meier-Analysen mediane Überlebenszeiten angegeben.</p> <p>Das PFS wurde für alle Studienkohorten untersucht.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotential auszugehen. Allerdings führt die standardisierte Sammlung und Auswertung der Proben sowie die Verwendung standardisierter Kriterien (entsprechend der European Leukemia Network (ELN) Guidelines (Baccarani et al., 2009)) zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Als sekundärer Wirksamkeitsendpunkt wurde das Progressionsfreie Überleben in allen Kohorten der Studie 3160A4-200 untersucht. Zur Analyse wurde die „All Treated“ Population verwendet und Kaplan-Meier-Methoden zur Schätzung der Überlebensraten nach einem und nach zwei Jahren verwendet. Die Darstellung des progressionsfreien Überlebens beruht auf dem Datenschnitt vom 28.03.2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011) sowie der

aktualisierten Auswertung vom 15.02.2012 (Pfizer Ltd, 2012b) für die Patienten in der CP der CML, die mit Bosutinib als Dritt- bzw. Viertlinientherapie behandelt wurden.

*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.*

Die Darstellung des progressionsfreien Überlebens beruht auf dem Datenschnitt vom 28. März 2011 (Studie 3160A4-200 CSR, Version 2.0) für die Kohorten CP-CML Zweitlinie und fortgeschrittene Phasen (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011), sowie der aktualisierten Auswertung vom 15. Februar 2012 (Pfizer Ltd, 2012b) für die Kohorte der CP-CML in der Drittlinie- bzw. Viertlinientherapie.

In der Studie 3160A4-200 wurde „Progressionsfreies Überleben“ 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 – je nachdem was zuerst eintritt – definiert. Die Todesursache spielte dabei keine Rolle. Die Progression wurde durch den Prüfarzt beurteilt und war definiert als:

- Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise,
- Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC) (Verdopplung über einen Zeitraum von  $\geq 1$  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 der MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30%

Als eine Komponente des kombinierten Endpunktes „Progressionsfreies Überleben“ wurde der Endpunkt „Transformation in die AP und BK“ nicht getrennt aufgeführt, sondern im Rahmen der Darstellung dieses Endpunktes adressiert.

Progressionsfreies Überleben wurde in der Studie 3160A4-200 anhand der „All treated“ Population untersucht. Die angegebenen Schätzer basieren auf Kaplan-Meier-Methodik. Bei der Berechnung der Dauer des progressionsfreien Überlebens nahm man an, dass 1 Monat 30,4 Tage hat und ein Jahr aus 12 Monaten besteht.

Tabelle 4-58 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=200)		IM-intolerant (N=88)		Gesamt (N=288)	
	Rate	95% KI	Rate	95% KI	Rate	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>						
Krankheits- progression	41 (20,5)		6 (6,8)		47 (16,3)	
Transformation in die AP oder BK	10 (5,0)		1 (1,1)		11 (3,8)	
<b>Rate PFS (Kaplan-Meier-Schätzer)</b>						
nach 1 Jahr	89,9 (84,2; 93,6)		95,1 (85,5; 98,4)		91,3 (86,8; 94,3)	
nach 2 Jahren	76,2 (68,4; 82,3)		92,8 (81,6; 97,3)		80,6 (74,3; 85,4)	
Das mediane Progressionsfreie Überleben (Kaplan-Meier-Schätzer) wurde nicht erreicht.						
Quelle: CSR Tabelle 8-22; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: IM: Imatinib; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

Tabelle 4-59 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM+NI+/or D	IM+D-resistant	IM+D-intolerant	IM+NI-resistant	Gesamt
	(N=4)	(N=38)	(N=50)	(N=27)	
	Rate (95% KI)				
<b>3160A4-200</b>					
<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>					
Krankheitsprogression	2 (50,0)	9 (23,7)	7 (14,0)	7 (25,9)	25 (21,0)
<b>N</b>	<b>4</b>	<b>38</b>	<b>49</b>	<b>27</b>	<b>118</b>
Transformation in die AP	1 (25,0)	3 (8,1)	0	1 (3,7)	5 (4,2)
<b>Rate PFS (Kaplan-Meier-Schätzer)</b>					
nach 1 Jahr	75,0 (12,8; 96,1)	69,9 (47,4; 84,2)	80,5 (62,8; 90,4)	84,5 (63,8; 93,9)	78,3 (67,9; 85,6)
nach 2 Jahren	37,5 (1,1; 80,8)	69,9 (47,4; 84,2)	80,5 (62,8; 90,4)	78,9 (55,8; 90,8)	75,1 (64,2; 83,1)
Das mediane PFS (Kaplan-Meier-Schätzer) wurde bis auf die Gruppe IM + NI +/or D nicht erreicht. Hier lag das mediane PFS bei 15,9 Monaten.					
Quelle: Supplementary Tables Clinical Overview Addendum Tabelle 26 und 27; Datenschnitt vom 15. Februar 2012 (Pfizer Ltd, 2012b)					
Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NI: Nilotinib; PFS: Progressionsfreies Überleben					

Tabelle 4-60 Progressionsfreies Überleben – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit *fortgeschrittener* CML

Studie	AP			BK		
	Nur IM (N=45)	Multi TKI (N=31)	Total (N=76)	Nur IM (N=35)	Multi TKI (N=29)	Total (N=64)
	n (%)					
<b>3160A4-200</b>						
<b>Patienten mit Ereignissen, n (%)</b>						
Progression	21 (46,7)	12 (38,7)	33 (43,4)	23 (65,7)	22 (75,9)	45 (70,3)
Transformation in die BK	3 ( 7,7)	1 ( 4,2)	4 ( 6,4)	NA	NA	NA
Medianes PFS (in Monaten)	20,5	25,1	22,1	7,7	2,1	5,5
<b>Rate PFS (%) (Kaplan-Meier-Schätzer)</b>						
	<b>Rate (95% KI)</b>					
nach 1 Jahr	63,2 (46,4; 76,0)	68,7 (46,3; 83,3)	64,9 (51,8; 75,3)	13,2 (3,4; 29,9)	15,3 (4,1; 33,2)	14,4 (6,0; 26,4)
nach 2 Jahren	43,5 (25,7; 60,1)	55,6 (31,2; 74,3)	47,7 (33,2; 60,8)	6,6 (0,6; 23,8)	15,3 (4,1; 33,2)	11,5 (4,1; 23,2)
Quelle: CSR, Tabelle 10-18; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; IM: Imatinib; N: Anzahl Patienten in Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ansprechen; NA: nicht zutreffend (not applicable); PFS: Progressionsfreies Überleben; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor						

***Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (nur Imatinib als TKI-Vortherapie)******Referenzpopulation***

In der Population der Patienten in der CP der CML, die mit keinem anderen TKI außer Imatinib vorbehandelt waren (Bosutinib als Zweitlinientherapie), lag basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung die 2-Jahres PFS Rate bei 80,6% (74,3; 85,4). Für 11 (3,8%) der 288 Patienten in der Analyse wurde eine Transformation in die AP oder BK berichtet.

***Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie (Imatinib und mindestens ein weiteres TKI)******Referenzpopulation***

Für Patienten in der CP der CML, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren, lag die 2-Jahres-PFS-Rate (Kaplan-Meier-Methodik) bei 75,1% (64,2; 83,1). 5 Patienten (4,2%) hatten während der Studie eine Transformation in die AP. Daten für diese Studienkohorte basieren auf dem aktuellsten Datenschnitt vom 15. Februar 2012.

***Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML******Referenzpopulation***

Für Patienten in der AK und BK der CML lag die 2-Jahres PFS-Rate (Kaplan-Meier-Methodik) bei 47,7% (33,2; 60,8) bzw. 11,5% (4,1; 23,2). 4 (6,4%) Patienten, die sich zu Studienbeginn in der AP der CML befanden, erlebten während der Studie eine Transformation in die BK.

**4.3.2.3.3 Molekulares Ansprechen – 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 4-61: Operationalisierung des Endpunktes Molekulares Ansprechen

Studie	Operationalisierung										
3160A4-200	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulative Rate des MMR= Anteil der Patienten mit MMR</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen des MMR</li> <li>• Dauer des MMR</li> <li>• Kumulative CMR-Rate = Anteil der Patienten mit CMR</li> </ul> <p>„Kumulativ“ heißt, dass jeder Patient, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein Ansprechen erreicht, als Ansprecher gezählt wird. Ansprechen setzte eine gegenüber der Eingangsuntersuchung erreichte Verbesserung voraus, mit Ausnahme der Patienten, die bereits zur Eingangsuntersuchung ein MMR hatten. Diese wurden auch bei Aufrechterhalten des MMR als Ansprecher betrachtet.</p> <p>Kriterien für molekulares Ansprechen sind in der Tabelle zusammengefasst</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Molekulares Ansprechen</th> <th>PCR (BCR-Abl/Abl Verhältnis)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kein Ansprechen</td> <td>keine Veränderung</td> </tr> <tr> <td>Partielles Ansprechen</td> <td>&lt; 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der internationalen Skala (IS) ausgedrückt)</td> </tr> <tr> <td>Gutes Ansprechen</td> <td>≥ 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der IS ausgedrückt)</td> </tr> <tr> <td>Komplettes Ansprechen</td> <td>BCR-Abl nicht nachweisbar</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 internationalen Skala sichergestellt.</p> <p>Die Auswertung des molekularen Ansprechens erfolgte auf der Basis der „All treated Population“, die alle Patienten enthielt, die zumindest eine Gabe Bosutinib erhalten hatten.</p>	Molekulares Ansprechen	PCR (BCR-Abl/Abl Verhältnis)	Kein Ansprechen	keine Veränderung	Partielles Ansprechen	< 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der internationalen Skala (IS) ausgedrückt)	Gutes Ansprechen	≥ 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der IS ausgedrückt)	Komplettes Ansprechen	BCR-Abl nicht nachweisbar
Molekulares Ansprechen	PCR (BCR-Abl/Abl Verhältnis)										
Kein Ansprechen	keine Veränderung										
Partielles Ansprechen	< 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der internationalen Skala (IS) ausgedrückt)										
Gutes Ansprechen	≥ 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der IS ausgedrückt)										
Komplettes Ansprechen	BCR-Abl nicht nachweisbar										

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotential auszugehen. Allerdings führt die standardisierte Sammlung und Auswertung der Proben in einem Zentrallabor sowie die Verwendung standardisierter Kriterien (entsprechend der European Leukemia Network (ELN) Guidelines) zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Der Endpunkt MMR wurde in der Studie als explorativer Endpunkt betrachtet. Aufgrund logistischer Probleme lagen über alle Therapielinien hinweg für 101 Patienten aus Zentren aus China, Indien, Russland und Südafrika keine auswertbaren Proben vor, diese Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Analyse des MMR beruht auf den Daten der „All treated“-Patientenpopulation, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis Bosutinib umfasste.

Tabelle 4-62: Ergebnisse zur kumulativen MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=186)		IM-intolerant (N=80)		Gesamt (N=266)	
	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Kumulative Ansprechrates						
MMR	45 (34,1)	(26,1; 42,8)	24 (35,3)	(24,1; 47,8)	69 (34,5)	(27,9; 41,5)
CMR	33 (25,0)	(17,9; 33,3)	22 (32,4)	(21,5; 44,8)	55 (27,5)	(21,4; 34,2)
Quelle: CSR Tabelle 8-13; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: CMR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; MMR: Gutes molekulares Ansprechen; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						
a: Die Analyse basiert auf der „All treated“-Population, definiert als alle Patienten mit mindestens einer Dosis Bosutinib. Insgesamt 88 Patienten aus dieser Kohorte wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da für diese Patienten aus Zentren in China, Indien, Russland und Südafrika keine molekularen Beurteilungen aufgrund logistischer Probleme durchgeführt werden konnten.						

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=186)		IM-intolerant (N=80)		Gesamt (N=266)	
	Median	95% KI	Median	95% KI	Median	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Mediane Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens in Wochen (Kaplan-Meier-Methodik)						
N <sup>a</sup>	132		68		200	
MMR	120,0	(96,1; –)	120,6	(36,1; –)	120,6	(96,1; –)
Zeit bis zum Erreichen des MMR in Wochen (nur Responder)						
N <sup>b</sup>	45		24		69	
Mittelwert (SD)	47,3 (39,3)		31,0 (41,2)		41,6 (40,5)	
Median	35,9		12,2		24,3	
Min; Max	3,1; 172,0		4,0; 144,1		3,1; 172,0	
Quelle: CSR Table 15.1.15; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min. Minimum; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung						
a: Anzahl Patienten in der Auswertung						
b: Anzahl Ansprecher						

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Dauer des MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=186)		IM-intolerant (N=80)		Gesamt (N=266)	
	Rate (%)	95% KI	Rate (%)	95% KI	Rate (%)	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Rate der MMR (Kaplan-Meier-Schätzer)						
nach 1 Jahr	77,8	(61,4; 87,8)	90,9	(68,3; 97,6)	82,3	(70,2; 89,8)
nach 2 Jahren	77,8	(61,4; 87,8)	90,9	(68,3; 97,6)	82,3	(70,2; 89,8)
Quelle: CSR Tabelle 15.1.14; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: CCyR: Complete Cytogenetic Response (Komplettes zytogenetisches Ansprechen); IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis						

In der Population der CML-Patienten in der CP, die mit keinem anderen TKI außer Imatinib vorbehandelt waren (Bosutinib als Zweitlinientherapie), erreichten 69 der 266 Patienten (34,5%) eine kumulative MMR, wobei 27,5% der Patienten eine CMR und somit das bestmögliche Ansprechen erreichten. Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der Patienten (95%-KI), die ein MMR über 2 Jahre aufrechterhielten, bei 82,3% (70,2; 89,8), wobei dieser Anteil bei Patienten mit Imatinib-Intoleranz höher ist als bei Patienten mit Imatinib-Resistenz (90,9% vs. 77,8%). Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR lag bei 120,6 Wochen. Für Patienten, die ein MMR erreichen konnten, lag die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR bei Imatinib-resistenten Patienten bei 35,9 Wochen und bei Imatinib-intoleranten Patienten bei 12,2 Wochen.

### Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie

Tabelle 4-65: Ergebnisse für MMR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM+D resistant (N=35) <sup>a</sup>	IM+D-intolerant (N=48) <sup>a</sup>	IM+NI-resistant (N=19) <sup>a</sup>	IM+NI+/or D (N=3) <sup>a</sup>	Gesamt (N=105) <sup>a</sup>
3160A4-200					
MMR, n (%) (95% KI)	1 (2,9) (0,1; 14,9)	12 (25,0) (13,6; 39,6)	2 (10,5) (1,3; 33,1)	1 (33,3) (0,8; 90,6)	16 (15,2) (9,0; 23,6)
CMR, n (%) (95% KI)	0 (0,0) (0,0; 10,0)	9 (18,8) (9,0; 32,6)	2 (10,5) (1,3; 33,1)	1 (33,3) (0,8; 90,6)	12 (11,4) (6,1; 19,1)
Quelle: CSR, Tabelle 9-15; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)					
Abkürzungen: CMR: Complete Molecular Response (komplettes molekulares Ansprechen); D: Dasatinib; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; MMR: Major Molecular Response (Gutes molekulares Ansprechen); NI: Nilotinib					
a: Die Analyse basiert auf der „All treated“ Population, definiert als alle Patienten mit mindestens einer Dosis Bosutinib. Insgesamt 13 Patienten aus dieser Kohorte wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da für diese Patienten aus Zentren in China, Indien, Russland und Südafrika keine molekularen Beurteilungen aufgrund logistischer Probleme durchgeführt werden konnten.					

In der Population der Patienten mit CML in der chronischen Phase, die nach Versagen von Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI der 2. Generation Bosutinib erhalten hatten (Dritt- bzw. Viertlinientherapie), erreichten 16 der 105 Patienten (15,2%) ein kumulatives MMR, wobei 12 Patienten ein komplettes molekulares Ansprechen (CMR) und somit das bestmögliche Ansprechen erreichten (11,4%).

#### *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Es wurden anhand der mit dem CHMP abgestimmten Kriterien (siehe 4.2.5.5) insgesamt 15 Patienten identifiziert, für die nach Imatinib-Versagen (Intoleranz/Resistenz) die Gabe

eines weiteren TKI aufgrund von Komorbiditäten oder Mutationen, die eine Resistenz nahe legen, nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen wurde und die eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen hatten. Von diesen 15 Patienten erreichten 3 Patienten ein CMR und 1 Patient ein MMR.

Von den 21 identifizierten Patienten mit CML in der CP, die nach Versagen von Imatinib und einem zusätzlichen TKI der 2. Generation Bosutinib erhalten hatten, und für die die Gabe eines weiteren TKI nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen wurde, erreichten 3 Patienten ein MMR. 2 Patienten zeigten unter Bosutinib ein CMR, einer davon erhielt Bosutinib in der Viertlinientherapie, d.h. nach Versagen aller zugelassenen TKI (Imatinib, Dasatinib und Nilotinib). Dieses Ergebnis ist insofern als bedeutend, als bei diesen Patienten in der Regel ein Ansprechen dieser Tiefe nicht erwartet werden kann.

#### **4.3.2.3.4 Zytogenetisches Ansprechen – 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 4-66: Operationalisierung des Endpunktes zytogenetisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung														
3160A4-200	<p data-bbox="395 342 1244 365">Kriterien für zytogenetisches Ansprechen sind in der Tabelle zusammengefasst</p> <table border="1" data-bbox="499 376 1297 600"> <thead> <tr> <th data-bbox="507 387 850 409">Zytogenetisches Ansprechen</th> <th data-bbox="858 387 1289 409">Anteil der Ph+ Metaphasen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="507 421 850 443">Kein Ansprechen</td> <td data-bbox="858 421 1289 443">&gt; 95% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 454 850 477">Minimales Ansprechen</td> <td data-bbox="858 454 1289 477">66-95% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 488 850 510">Geringes Ansprechen</td> <td data-bbox="858 488 1289 510">36-65% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 521 850 544">Partielles Ansprechen</td> <td data-bbox="858 521 1289 544">1-35% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 555 850 577">Komplettes Ansprechen</td> <td data-bbox="858 555 1289 577">0% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="507 589 850 611">Gutes Ansprechen</td> <td data-bbox="858 589 1289 611">Komplette + Partielle Raten</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="395 656 1409 801">Das zytogenetische Ansprechen basierte auf dem prozentualen Anteil an Ph+ Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in jeder Knochenmarkprobe. Eine FISH-Analyse (<math>\geq 200</math> Zellen) konnte für zytogenetische Beurteilungen nach der Eingangsuntersuchung angewendet werden, wenn <math>\geq 20</math> Metaphasen nicht verfügbar waren (Kriterien anhand der FISH Analyse sind im SAP spezifiziert).</p> <ul data-bbox="443 813 1409 1272" style="list-style-type: none"> <li>• MCyR-Rate zum Zeitpunkt Woche 24 = Anteil der Patienten mit MCyR zu Woche 24</li> <li>• Kumulative MCyR-Rate</li> <li>• Anteil der Patienten, die das MCyR über 1 bzw. 2 Jahre aufrechterhalten können (Dauer des MCyR, Kaplan-Meier-Methode) für Patienten, die unter Behandlung ein MCyR erreicht hatten. Dauer des MCyR ist definiert als Zeitraum vom ersten Erreichen des MCyR bis zu einem Verlust derselben, definiert als erste non-MCyR Beurteilung, die bestätigt wurde durch eine nachfolgende non-MCyR-Messung (mindestens 4 Wochen später) oder durch einen Behandlungsabbruch aufgrund einer Progression oder den Tod des Patienten.</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen des MCyR (Kaplan-Meier-Methode). Zeit bis zum Erreichen des MCyR ist definiert als Zeitspanne zwischen erster Bosutinib Dosis und Datum des Erreichens des MCyR</li> <li>• Anteil der Patienten mit CCyR</li> </ul> <p data-bbox="395 1328 667 1350">Kumulative MCyR-Rate:</p> <p data-bbox="395 1361 1409 1574">Um ein Benchmarking mit vergleichbaren Arzneimitteln zu ermöglichen, wurde die kumulative Ansprechrates für die Zulassung und auch für die Nutzenbewertung herangezogen, wonach jeder Patient, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein Ansprechen erreicht, als Ansprecher gezählt wird. Ansprechen setzte eine gegenüber der Eingangsuntersuchung erreichte Verbesserung voraus, mit Ausnahme der Patienten, die bereits zur Eingangsuntersuchung ein MCyR hatten. Diese wurden auch bei Aufrechterhalten des MCyR als Ansprecher betrachtet.</p> <p data-bbox="395 1630 1409 1709">Die Auswertung des zytogenetischen Ansprechens erfolgte auf der Basis der „Evaluable Population“, die definiert ist als die Patienten, die zumindest eine Gabe Bosutinib erhalten und eine valide Beurteilung zu Studienbeginn haben.</p>	Zytogenetisches Ansprechen	Anteil der Ph+ Metaphasen	Kein Ansprechen	> 95% Ph+ Metaphasen	Minimales Ansprechen	66-95% Ph+ Metaphasen	Geringes Ansprechen	36-65% Ph+ Metaphasen	Partielles Ansprechen	1-35% Ph+ Metaphasen	Komplettes Ansprechen	0% Ph+ Metaphasen	Gutes Ansprechen	Komplette + Partielle Raten
Zytogenetisches Ansprechen	Anteil der Ph+ Metaphasen														
Kein Ansprechen	> 95% Ph+ Metaphasen														
Minimales Ansprechen	66-95% Ph+ Metaphasen														
Geringes Ansprechen	36-65% Ph+ Metaphasen														
Partielles Ansprechen	1-35% Ph+ Metaphasen														
Komplettes Ansprechen	0% Ph+ Metaphasen														
Gutes Ansprechen	Komplette + Partielle Raten														

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotential auszugehen. Allerdings führt die standardisierte Sammlung und Auswertung der Proben sowie die Verwendung standardisierter Kriterien (entsprechend der European Leukemia Network (ELN) Guidelines) zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt bei Patienten mit CML in der chronischen Phase, die zuvor mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren, wurde im Statistischen Analyseplan (SAP) die MCyR-Rate nach 24 Wochen festgelegt. Dieser Endpunkt wurde als primärer Endpunkt im CSR berichtet. Als unterstützender Wirksamkeitsendpunkte waren die kumulative MCyR-Rate, die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des MCyR sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des CHR. Im Zulassungsverfahren, und auch, um die Daten zu Bosutinib im Kontext vergleichbarer Arzneimittel zu sehen, erscheint die kumulative Ansprechrate für die Nutzenbewertung als geeignetste Operationalisierung dieses Endpunktes.

*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.*

### **Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie**

#### ***Referenzpopulation***

Die MCyR-Rate nach 24 Wochen (d.h. zum Zeitpunkt Woche 24) war der primäre Endpunkt für die Patienten der CP-CML Zweitlinientherapie-Kohorte. Zytogenetische Untersuchungen wurden zu Studienbeginn und innerhalb der ersten beiden Behandlungsjahre alle 12 Wochen durchgeführt, danach alle 6 Monate. Für Patienten in der AP und BK wurden zusätzlich zu Woche 4 und Woche 8 zytogenetische Untersuchungen durchgeführt. Um in der Analyse als Ansprecher gezählt zu werden, mussten die in Tabelle 4-66 angegebenen Kriterien erfüllt sein und - bezogen auf das Ergebnis zu Studienbeginn - musste eine Verbesserung eingetreten sein.

Die Auswertung des zytogenetischen Ansprechens erfolgte auf der Basis der „Evaluable Population“, die definiert ist als die Patienten, die zumindest eine Gabe Bosutinib erhalten und eine valide Beurteilung zu Studienbeginn haben.

Für insgesamt 22 Patienten aus den Kohorten der Imatinib-resistenten bzw. Imatinib-intoleranten Patienten lagen keine validen zytogenetischen Beurteilungen zu Studienbeginn vor. Daher umfasste die „Evaluable Population“ insgesamt 266 Patienten.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für MCyR zu Woche 24 (Primärer Endpunkt) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=186)		IM-intolerant (N=80)		Gesamt (N=266)	
	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
MCyR zu Woche 24						
MCyR	66 (35,5)	(28,6; 42,8)	24 (30,0)	(20,3; 41,3)	90 (33,8)	(28,2; 39,9)
CCyR	45 (24,2)	(18,2; 31,0)	20 (25,0)	(16,0; 35,9)	65 (24,4)	(19,4; 30,1)
PCyR	21 (11,3)	(7,1; 16,7)	4(5,0)	(1,4; 12,3)	25 (9,4)	(6,2; 13,6)
Quelle: CSR Tabelle 8-12, Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011) Abkürzungen: CCyR: Complete Cytogenetic Response (Komplettes zytogenetisches Ansprechen); IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Major Cytogenetic Response (Gutes zytogenetisches Ansprechen ); N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCyR: Partial Cytogenetic Response (Partielles zytogenetisches Ansprechen)						

Tabelle 4-68: Ergebnisse für MCyR (Kumulative Rate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=186)		IM-intolerant (N=80)		Gesamt (N=266)	
	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Kumulative MCyR-Rate						
MCyR	103 (55,4)	(47,9; 62,7)	39 (48,8)	(37,4; 60,2)	142 (53,4)	(47,2; 59,5)
CCyR	80 (43,0)	(35,8; 50,5)	34 (42,5)	(31,5; 54,1)	114 (42,9)	(36,8; 49,0)
PCyR	23 (12,4)	(8,0; 18,0)	5 ( 6,3)	(2,1; 14,0)	28 (10,5)	(7,1; 14,9)
Quelle: CSR Tabelle 8-13; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011) Abkürzungen: CCyR: Complete Cytogenetic Response (Komplettes zytogenetisches Ansprechen); IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Major Cytogenetic Response (Gutes zytogenetisches Ansprechen ); N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCyR: Partial Cytogenetic Response (Partielles zytogenetisches Ansprechen)						

Tabelle 4-69: Ergebnisse für Dauer des MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=186)		IM-intolerant (N=80)		Gesamt (N=266)	
	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Dauer des MCyR (Kaplan-Meier-Schätzer)						
nach 1 Jahr	68,4	(57,8; 76,9)	88,0	(71,1; 95,3)	73,7	(65,0; 80,5)
nach 2 Jahren	68,4	(57,8; 76,9)	88,0	(71,1; 95,3)	73,7	(65,0; 80,5)
Quelle: CSR Tabelle 8-13; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: CCyR: Complete Cytogenetic Response (Komplettes zytogenetisches Ansprechen); IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PCyR: Partial Cytogenetic Response (Partielles zytogenetisches Ansprechen)						

Tabelle 4-70: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=186)		IM-intolerant (N=80)		Gesamt (N=266)	
	Median	95% KI	Median	95% KI	Median	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Mediane Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens in Wochen (Kaplan-Meier-Methodik)						
MCyR	36,0	(24,1; 49,0)	24,4	(12,3; 48,0)	32,1	(24,1; 48,0)
Zeit bis zum Erreichen des Ansprechens in Wochen (nur Responder)						
N <sup>a</sup>	103		39		142	
Mittelwert (SD)	30,1 (29,8)		19,7 (14,3)		27,3 (26,8)	
Median	14,6		12,1		12,3	
Min; Max	4,0;144		8,0;72,1		4,0; 144	
Quelle: CSR Tabelle 8-13; Table 15.1.12; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min. Minimum; MCyR: Major Cytogenetic Response (Gutes zytogenetisches Ansprechen ); N: Anzahl Patienten in der Auswertung; SD: Standardabweichung						
a: Anzahl Ansprecher						

In der Population der CML-Patienten in der CP, die mit keinem anderen TKI außer Imatinib vorbehandelt waren (Bosutinib als Zweitlinientherapie), erreichten 53,4% der Patienten eine kumulative MCyR (55,4% der Imatinib-resistenten und 48,8% der Imatinib-intoleranten),

wobei 42,9% der Patienten eine CCyR erreichten. Basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung lag der Anteil der Patienten (95%-KI), der ein MCyR erreichte und über 2 Jahre aufrechterhielt, bei 73,7% (65,0; 80,5). Die MCyR-Rate nach 24 Wochen lag bei 33,8%. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des MCyR lag bei 32,1 Wochen (95% KI: [24,1; 48,0]), wobei der Median bei Patienten mit Imatinib-Resistenz (36,0 Wochen (95% KI: 24,1; 49,0)) über dem der Patienten mit Imatinib-Intoleranz lag (24,4 Wochen (95% KI: [12,3; 48,0])). Patienten, die ein MCyR erreichten, benötigten dafür im Median 12,3 Wochen (Imatinib-intolerante Patienten: 12,1 Wochen; Imatinib-resistente: 14,6 Wochen).

### ***Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

Für die Subpopulation der Patienten, für die nach Imatinib-Versagen kein weiterer TKI aufgrund von Komorbiditäten oder Mutationen gegeben wurde, zeigten sich konsistente Ergebnisse. Es konnten anhand der mit dem CHMP abgestimmten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.5.5) insgesamt 15 Patienten mit ungedecktem medizinischem Bedarf identifiziert werden, die eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen hatten. 9 dieser 15 Patienten erreichten ein Ansprechen unter Bosutinib, das entweder einem MCyR entsprach oder sogar - im Sinne eines tieferen Ansprechens - ein CCyR (n=4), MMR (n=1) oder CMR (n=3). 1 Patient erreichte ein PCyR. Eine CMR gilt derzeit als wichtige Voraussetzung für ein mögliches Absetzen der TKI-Therapie bei Patienten mit sehr gutem Ansprechen (im Rahmen von Studien).

### **Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie**

#### ***Referenzpopulation***

Für Patienten in der CP der CML, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren, wurde die kumulative MCyR-Rate als primärer Wirksamkeitsendpunkt untersucht. Die Ergebnisse werden sowohl für den Auswertzeitpunkt des CSR (28.03.2011) als auch auf dem Datenstand vom 15.02.2012 präsentiert. Der aktuellere Datenstand war Basis des Clinical Overview Addendums (Pfizer Ltd, 2012b).

Tabelle 4-71: Ergebnisse für die kumulative MCyR-Rate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie Kohorte	Datenschnitt vom 28. März 2011			Datenschnitt vom 15. Feb. 2012		
		MCyR	CCyR		MCyR	CCyR
<b>3160A4-200</b>	N <sup>a</sup>	<b>n (%)</b> <b>(95% KI)</b>	<b>n (%)</b> <b>(95% KI)</b>	N <sup>a</sup>	<b>n (%)</b> <b>(95% KI)</b>	<b>n (%)</b> <b>(95% KI)</b>
IM + D-resistent	35	12 (34,3) (19,1; 52,2)	6 (17,1) (6,6; 33,7)	36	12 (33,3) (18,6; 51,0)	7 (19,4) (8,2; 36,0)
IM + D-intolerant	43	19 (44,2) (29,1; 60,1)	18 (41,9) (27,0; 57,9)	44	21 (47,7) (32,5; 63,3)	19 (43,2) (28,4; 59,0)
IM + NI-resistent	26	9 (34,6) (17,2; 55,7)	7 (26,9) (11,6; 47,8)	26	10 (38,5) (20,2; 59,4)	7 (26,9) (11,6; 47,8)
IM + NI + /or D	4	2 (50,0) (6,8; 93,2)	2 (50,0) (6,8; 93,2)	4	2 (50,0) (6,8; 93,2)	2 (50,0) (6,8; 93,2)
<b>Gesamt</b>	<b>108</b>	<b>42 (38,9)</b> <b>(29,7; 48,8)</b>	<b>33 (30,6)</b> <b>(22,1; 40,2)</b>	<b>110<sup>b</sup></b>	<b>45 (40,9)</b> <b>(31,6; 50,7)</b>	<b>35 (31,8)</b> <b>(23,3; 41,4)</b>
<p>Quelle: Supplementary Tables Clinical Overview Addendum Tabelle 4 (Pfizer Ltd, 2012b)</p> <p>a: Anzahl der Patienten mit valider zytogenetischer Beurteilung zu Studienbeginn</p> <p>b: Zwei Patienten hatten valide Baseline Messungen zum Datenschnitt vom 15.02.2012, aber nicht zum vorherigen Datenschnitt</p> <p>Abkürzungen: CCyR: Complete Cytogenetic Response (Komplettes zytogenetisches Ansprechen); D: Dasatinib; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; MCyR: Major Cytogenetic Response (Gutes zytogenetisches Ansprechen); NI: Nilotinib</p>						

Tabelle 4-72: Kaplan-Meier-Schätzer für die Dauer des MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw.**Viertlinientherapie*

Studie Kohorte	Datenschnitt vom 28. März 2011			Datenschnitt vom 15. Feb. 2012		
		MCyR	CCyR		MCyR	CCyR
<b>3160A4-200</b>	N <sup>a</sup>	<b>K-M-Schätzer<sup>b</sup> nach Jahr 1 (95% KI)</b>	<b>K-M-Schätzer<sup>b</sup> nach Jahr 2 (95% KI)</b>	N <sup>a</sup>	<b>K-M-Schätzer<sup>b</sup> nach Jahr 1 (95% KI)</b>	<b>K-M-Schätzer<sup>b</sup> nach Jahr 2 (95% KI)</b>
IM + NI + /or D	2	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>	2	NA <sup>c</sup>	NA <sup>c</sup>
IM + D-resistent	12	30,0 (7,7; 56,9)	30,0 (7,7; 56,9)	12	38,1 (12,1; 64,3)	38,1 (12,1; 64,3)
IM + D-intolerant	19	94,1 (65,0; 99,1)	94,1 (65,0; 99,1)	21	94,1 (65,0; 99,1)	94,1 (65,0; 99,1)
IM + NI-resistent	9	85,7 (33,4; 97,9)	85,7 (33,4; 97,9)	10	76,2 (33,2; 93,5)	76,2 (33,2; 93,5)
<b>Gesamt</b>	<b>42</b>	<b>72,2 (54,3; 84,0)</b>	<b>68,6 (50,2; 81,4)</b>	<b>45</b>	<b>74,0 (56,9; 85,1)</b>	<b>70,9 (53,5; 82,8)</b>

Quelle: Clinical Overview Addendum Tabelle 5 (Pfizer Ltd, 2012c)

Abkürzungen: CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; D: Dasatinib; IM: Imatinib; MCyR: Gutes zytogenetische Ansprechen; KI : Konfidenzintervall; NI: Nilotinib; NA: not applicable; K-M: Kaplan-Meier;

a: Anzahl der Patienten mit valider zytogenetischer Messung zu Studienbeginn

b: Rate der Patienten (95%-KI), die ein MCyR erreichten und über 1 bzw. 2 Jahre aufrechterhielten

c: Patientenzahl war zu klein, um präzise Schätzung zuzulassen

Tabelle 4-73: Zeit bis zum Erreichen des MCyR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM + NI +/or D (N=4)	IM + D-resistant (N=37)	IM + D- intolerant (N=50)	IM + NI- resistent (N=27)	Gesamt (N=118)
	Median (95% KI)	Median (95% KI)	Median (95% KI)	Median (95% KI)	Median (95% KI)
<b>3160A4-200</b>					
Mediane Zeit bis zum Erreichen des MCyR in Wochen (Kaplan-Meier-Methodik)					
N <sup>a</sup>	4	36	44	26	110
MCyR	24,0 (12,0; 24,0)	88,4 (12,9, --)	24,0 (12,3; 60,0)	96,0 (24,1; --)	47,7 (24,0; 96,0)
Zeit bis zum Erreichen des MCyR in Wochen (nur Responder)					
n <sup>b</sup>	2	12	21	10	45
Mittel (SD)	18,0 (8,5)	21,7 (23,7)	28,5 (45,3)	29,0 (26,5)	26,3 (35,1)
Median	18 (12,24)	12,1(12,22)	12,3 (12,24)	19,1(12,47)	12,3(12,22)
Min; Max	12,0; 24,0	3,9; 88,4	11,1; 216	11,1; 96,0	3,9; 216
Quelle: Supplementary Tables to Clinical Overview Addendum: Tabelle 9; Datenschnitt vom 15. Februar 2012 (Pfizer Ltd, 2012b)					
Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MCyR: Major Cytogenetic Response (Gutes zytogenetisches Ansprechen); NI: Nilotinib; SD: Standardabweichung					
a: Anzahl Patienten in der Auswertung					
b: Anzahl Patienten mit Ansprechen					

Zum Datenschnitt vom 15.02.2012 hatten 40,9% der Patienten ein kumulatives MCyR erreicht. 31,8% der Patienten erreichten ein CCyR. Der Kaplan-Meier-Schätzer für den Anteil der Patienten, die das MCyR ein Jahr lang aufrechterhielten, lag bei 74,0%. Dieser Anteil lag nach 2 Jahren bei 70,9%. Der Kaplan-Meier-Schätzer für die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 47,7 Wochen. Patienten, die ein MCyR erreichten (N=45), taten das im Mittel nach 26,3 Wochen (Median: 12,3 Wochen).

#### ***Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

Von 21 der identifizierten Patienten mit CML in der CP, die nach Versagen von Imatinib und einem zusätzlichen TKI der 2. Generation Bosutinib erhalten hatten, und für die die Gabe eines weiteren TKI nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen wurde, zeigten 9 Patienten ein MCyR oder besser (2 Patienten mit komplettem molekularem Ansprechen [CMR], 1 Patient mit gutem molekularem Ansprechen [MMR], 4 Patienten mit komplettem zytogenetischen Ansprechen [CCyR] und 2 Patienten mit partiellem zytogenetischen Ansprechen [PCyR]) und wiesen eine Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen auf. Darüber hinaus zeigten 7 weitere Patienten unter Bosutinib ein CHR. Bei den 9 Patienten mit

MCyR oder besser betrug die Dauer des MCyR zwischen 8 und 204 Wochen, bei einer Behandlungsdauer von 35 bis 215+ Wochen.

### Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML

#### Referenzpopulation

Tabelle 4-74: Ergebnisse für MCyR-Rate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit *fortgeschrittener* CML (Referenzpopulation)

Studie Gruppe	AP nur IM	AP $\geq$ 2 TKI	AP Total	BK nur IM	BK $\geq$ 2 TKI	BK Total
3160A4-200						
<i>Response</i>	<b>n=42</b>	<b>n=27</b>	<b>n=69</b>	<b>n=29</b>	<b>n=25</b>	<b>n=54</b>
MCyR (%)	20 (47,6)	4 (14,8)	24 (34,8)	13 (44,8)	3 (12,0)	16 (29,6)
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; MCyR: Major Cytogenetic Response (Gutes zytogenetisches Ansprechen); TKI: Tyrosinkinase-Inhibitor(en)						

#### Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, wurden 16 Patienten in der fortgeschrittenen Phase (5 Patienten mit CML in der akzelerierten Phase und 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise) mit Bosutinib behandelt. Insgesamt wiesen 4 von 5 Patienten in der AP eine relevante Behandlungsdauer von 46 bis 114 Wochen mit Ansprechen auf, einschließlich CMR (1 Patient), CCyR (2 Patienten) und MHR (1 Patient), mit 1 Patient, der noch in Behandlung ist. Von den 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise blieben 3 Patienten mehr als 24 Wochen in Behandlung mit relevantem Ansprechen (2 Patienten mit CCyR und 1 Patient mit MHR) und einer Behandlungsdauer von 46 bis 118 Wochen mit 1 Patient, der noch in Behandlung ist.

#### 4.3.2.3.3.5 Hämatologisches Ansprechen – 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 4-75: Operationalisierung des Endpunktes Hämatologisches Ansprechen

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kumulative CHR-Rate = Anteil der Patienten mit CHR (für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung)</li> <li>• Kumulative OHR-Rate = Anteil der Patienten mit OHR (für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung)</li> <li>• Zeit bis zum Erreichen des bestätigten CHR (für alle Kohorten)</li> <li>• Dauer des bestätigten CHR (für alle Kohorten)</li> <li>• MHR (für Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung)</li> </ul> <p>Hämatologisches Gesamtansprechen (OHR) = gutes hämatologisches Ansprechen (komplettes hämatologisches Ansprechen + kein Nachweis einer Leukämie) <u>oder</u> Rückbildung zur chronischen Phase.</p> <p><b>Komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR)</b> - alle Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert,</li> <li>• Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich <math>100\ 000/\text{mm}^3</math> (nur für fortgeschrittene Erkrankung) und kleiner als <math>450\ 000/\text{mm}^3</math>,</li> <li>• absolute Neutrophilenzahl (ANZ) größer als oder gleich <math>1,0 \times 10^9/l</math></li> <li>• <math>\leq 5\%</math> Knochenmarksblasten (nur in der fortgeschrittenen Phase)</li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut,</li> <li>• weniger als 5% Myelozyten + Metamyelozyten im Blut,</li> <li>• weniger als 20% Basophile im peripheren Blut und</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (eingeschlossen Hepatomegalie oder Milzvergrößerung)</li> </ul> <p><b>Kein Nachweis einer Leukämie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 5\%</math> Knochenmarksblasten (nur in der fortgeschrittenen Phase)</li> <li>• keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut,</li> <li>• weniger als 5% Myelozyten + Metamyelozyten im Blut,</li> <li>• Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert,</li> <li>• <math>450 \times 10^9/l &gt; \text{Zahl der Blutplättchen} \geq 20 \times 10^9/l</math></li> <li>• absolute Neutrophilenzahl (ANZ) größer als oder gleich <math>0,5 \times 10^9/l</math>,</li> <li>• weniger als 20% Basophile im Blut</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (eingeschlossen Hepatomegalie oder Milzvergrößerung)</li> </ul> <p><b>Chronische Phase</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&lt;15\%</math> Blasten im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt;20\%</math> Basophile im peripheren Blut</li> <li>• <math>&lt;30\%</math> Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut</li> <li>• Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich <math>100 \times 10^9/l</math></li> <li>• <math>&lt;15\%</math> Blasten im Knochenmark</li> <li>• <math>&lt;30\%</math> Blasten oder Promyelozyten im Knochenmark</li> <li>• keine extramedulläre Beteiligung (mit Ausnahme von Leber/Milz)</li> </ul> <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>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotential auszugehen. Allerdings führt die standardisierte Sammlung und Auswertung der Proben sowie die Verwendung standardisierter Kriterien (entsprechend der European Leukemia Network (ELN) Guidelines) zu der Einschätzung, dass die Aussagesicherheit der Ergebnisse adäquat ist, um die Ergebnisse im Kontext anderer Therapieoptionen einzuordnen.

Für Patienten mit CML in der AP und BK, die zuvor mit mindestens einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren, waren die kumulative Rate des hämatologischen Gesamtansprechens (OHR) sowie die Zeit bis zum Erreichen und die Dauer des OHR im Hinblick auf die refraktäre Natur insbesondere der BK wichtige Wirksamkeitsendpunkte (im SAP als Sekundäre Endpunkte bezeichnet). Darüber hinaus wurden für alle Kohorten die Dauer und das Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens untersucht. Endpunkte bezüglich des hämatologischen Ansprechens wurden auf der Basis der „Evaluable Population“ ausgewertet.

*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.*

**Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie****Referenzpopulation**Tabelle 4-76: Ergebnisse für CHR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent N=199 <sup>a</sup>		IM-intolerant N=88		Gesamt N=287	
	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI
3160A4-200						
CHR	170 (85,4)	(79,8; 90,0)	74 (84,1)	(79,8; 90,0)	244 (85,0)	(79,8; 90,0)
Patienten ohne CHR zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung						
n <sup>b</sup>	100		41		141	
CHR	76 (76,0)	(66,4; 84,0)	33 (80,5)	(65,1; 91,2)	109 (77,3)	(69,5; 83,9)
Quelle: CSR, Tabelle 8-19; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: CHR: Complete Haematologic Response (komplettes hämatologisches Ansprechen); IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall						
a: Ein Patient in dieser Kohorte hatte keine hämatologische Beurteilung zu Studienbeginn und wurde daher von der Auswertung ausgeschlossen.						
b: Anzahl Patienten in der Auswertung, die zu Studienbeginn kein CHR hatten						

In der Population der CML-Patienten in der CP, die mit keinem anderen TKI außer Imatinib vorbehandelt waren (Bosutinib als Zweitlinientherapie), erreichten 85,4% der Imatinib-resistenten ein CHR mit Bosutinib. Bei Imatinib-intoleranten Patienten betrug der Anteil 84,1%. 76,0% bzw. 80,5% der Imatinib-resistenten bzw. -intoleranten Patienten ohne vorherige CHR (n = 100 bzw. 41) erreichten eine CHR mit Bosutinib.

Tabelle 4-77: Ergebnisse für Dauer der CHR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=199)		IM-intolerant (N=88)		Gesamt (N=187)	
	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI	n (%)	95% KI
<b>3160A4-200</b>						
Rate der CHR (Kaplan-Meier-Schätzer)						
nach 1 Jahr	83,2 (76,2; 88,2)		88,3 (77,0; 94,3)		84,6 (79,0; 88,8)	
nach 2 Jahren	68,2 (59,9; 75,2)		82,4 (69,6; 90,2)		72,1 (65,2; 77,8)	
Mediane Dauer des CHR wurde nicht erreicht						
Quelle: CSR Tabelle 8-20; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall						

Basierend auf der Kaplan-Meier-Schätzung hielten 83,2% (76,2; 88,2) der Imatinib-resistenten Patienten eine CHR über 1 Jahr aufrecht und 68,2 (59,9; 75,2) der Patienten über 2 Jahre. Der Anteil der Imatinib-intoleranten Patienten, der eine CHR über 1 Jahr aufrechterhielt, lag bei 88,3% (77,0; 94,3), über 2 Jahre bei 82,4% (69,6; 90,2). Die mediane Dauer der CHR wurde in der Gruppe der Imatinib-resistenten Patienten und der Gruppe der Imatinib-intoleranten Patienten nicht erreicht.

**Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie****Referenzpopulation**

Tabelle 4-78: Ergebnisse für CHR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM + NI +/or D (N=4)	IM + D resistant (N=37)	IM + D- intolerant (N=49)	IM + NI- resistent (N=26)	Gesamt (N=116)
3160A4-200					
CHR	3 (75,0) (19,4; 99,4)	23 (62,2) (44,8;77,5)	39 (79,6) (65,7; 89,8)	20 (76,9) (56,4; 91,0)	85 (73,3) (64,3; 81,1)
Patienten ohne CHR zu Baseline					
n <sup>b</sup>	2	22	24	20	68
CHR	2 (100,0) (15,8; 100)	11 (50,0) (28,2; 71,8)	16 (66,7) (44,7; 84,4)	15 (75,0) (50,9; 91,3)	44 (64,7) (52,2; 75,9)
Quelle: CSR, Tabelle 9-16; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)					
Abkürzungen: CHR: Complete Haematologic Response (komplettes hämatologisches Ansprechen); D: Dasatinib; IM: Imatinib; KI: Konfidenzintervall; NI: Nilotinib					
a: Ein Patient in dieser Kohorte hatte keine hämatologische Beurteilung zu Studienbeginn und wurde daher von der Auswertung ausgeschlossen.					
b: Anzahl Patienten in der Auswertung, die zu Studienbeginn kein CHR hatten					

Für Patienten in der CP der CML, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren, wurden die Ergebnisse zum hämatologischen Ansprechen für den Auswertzeitpunkt des CSR (28.03.2011) präsentiert.

Insgesamt erreichten 73,3% (64,3; 81,1) der Patienten in der Referenzpopulation ein CHR. 64,7% der Patienten ohne CHR zu Studienbeginn (n=68) erreichten eine CHR mit Bosutinib.

## Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML

### Referenzpopulation

Tabelle 4-79: Ergebnisse für OHR (MHR, CHR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit *fortgeschrittener* CML (Referenzpopulation)

Studie	AP			BK		
	Nur IM (N=39)	Multi TKI (N=30)	Total (N=69)	Nur IM (N=33)	Multi TKI (N=27)	Total (N=60)
3160A4-200						
OHR, n (%) (95% KI)	25 (64,1) (47,2; 78,8)	13 (43,3) (25,5; 62,6)	38 (55,1) (42,6; 67,1)	12 (36,4) (20,4; 54,9)	5 (18,5) (6,3; 38,1)	17 (28,3) (17,5; 41,4)
MHR, n (%) (95% KI)	21 (53,9) (37,2; 69,9)	11 (36,7) (19,9; 56,1)	32 (46,4) (34,3; 58,8)	8 (2,2) (11,1; 42,3)	3 (11,1) (2,4; 29,2)	11 (18,3) (9,5; 30,4)
CHR, n (%) (95% KI)	16 (41,0) (25,6; 57,9)	8 (26,7) (12,3; 45,9)	24 (34,8) (23,7; 47,2)	8 (24,2) (11,1; 42,3)	1 (3,7) (0,1; 19,0)	9 (15,0) (7,1; 26,6)
Quelle: CSR, Tabelle 9-16; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)						
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen; D: Dasatinib; IM: Imatinib; MHR: Gutes hämatologisches Ansprechen; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten in Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ansprechen; NI: Nilotinib; OHR: Hämatologisches Gesamtansprechen						

Bei Patienten in der akzelerierten Phase der CML erreichten 55,1% der Patienten ein OHR. Der Anteil war bei Patienten, die zuvor nur mit Imatinib behandelt worden waren höher als bei Patienten, die mit mehreren TKI vorbehandelt waren (64,1% bzw. 43,3%).

28,3% der Patienten in der BK der CML erreichten ein OHR; 36,4% bei den nur mit Imatinib vorbehandelten und 18,5% bei den Patienten mit mehreren TKI in der Vortherapie.

#### 4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-80: Operationalisierung des Endpunktes Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-Leu Fragebogens

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<p><u>Anhand des FACT-LEU Fragebogens</u></p> <p>Operationalisierung: Absolute Veränderungen des FACT-Leu Scores und der entsprechenden Subscores bezogen auf den Wert zu Studienbeginn an den einzelnen Beobachtungszeitpunkten.</p> <p>Die Veränderungen im FACT-Leu zu jedem Zeitpunkt wurden mithilfe deskriptiver Statistik beschrieben. Für den FACT-Leu liegen Angaben über MID vor. Es handelt sich hierbei um patientenindividuelle MID (PWB 2 Punkte; SWB Nicht verfügbar; EWB 2 Punkte; FWB 2 Punkte; LEUS 4 Punkte; FACT-G 3 Punkte; FACT-Leu Total 6 Punkte; und FACT-TOI 5 Punkte). Responder-Analysen wurden jedoch nicht durchgeführt.</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>Validierungsliteratur: FACT- Leu (Leukemia): (Webster et al., 2002)</p> <p><u>Anhand des EQ-5D Fragebogens</u></p> <p>Operationalisierung: Verlaufsbeschreibung der mittleren Score Werte zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zu den einzelnen Auswertungszeitpunkten (graphische Darstellung), wobei 100 den denkbar besten und 0 den denkbar schlechtesten Gesundheitszustand widerspiegelt.</p> <p>Der EQ-5D ist ein Gesundheitsfragebogen, der die Lebensqualität eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 5 (sehr gut) bis 15 (extrem niedrig) ausdrückt. Der Fragebogen wurde 1987 von der EuroQol Group, einer internationalen interdisziplinären Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, entwickelt. Der EQ-5D liegt derzeit in ca. 70 Sprachen übersetzt vor und ist der weltweit am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht mithilfe einer ITT-Analyse sondern auf der Basis von observed cases ausgewertet.</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotential auszugehen. Die für die Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendeten Instrumente, FACT-Leu und EQ-5D, sind standardisierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung. FACT-Leu ist ein krankheitsspezifisches Instrument und gilt als valides, verlässliches und effizientes Maß zur Beurteilung der leukämiespezifischen Lebensqualität (Cella et al., 2012). Der EQ-5D ist ein generisches Instrument zu Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität.

Als explorativer Endpunkt wurden Daten zur Lebensqualität in der Studie 3160A4-200 deskriptiv analysiert. Auswertungszeitpunkte waren zu Studienbeginn, nach 4, 8, 12, 24, 36 und nach 48 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. Basis der Auswertung war die „All Treated“ Population, allerdings wurden nur Daten von Patienten in die Analyse mit einbezogen, bei denen die Beurteilung auch durchgeführt wurde (observed cases), was zu Verzerrungen führen kann. Die Beurteilung der klinischen Relevanz der beobachteten Veränderungen wurde beim FACT-Leu anhand der im Schrifttum berichteten MID durchgeführt. Von klinischer Relevanz ging man aus, wenn die mittlere Verbesserung die MID überschritt.

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

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht mithilfe einer ITT-Analyse sondern auf der Basis von observed cases ausgewertet. Somit ist von einer möglicherweise selektierten Population zu späteren Untersuchungszeitpunkten, zu denen typischerweise Patienten in der Auswertung fehlen, auszugehen. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität weisen somit ein hohes Verzerrungspotential 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.*

### **Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (Referenzpopulation)**

#### **FACT-Leu**

Tabelle 4-81: Ergebnisse für FACT-Leu (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (Referenzpopulation)

Studie Gruppe	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
3160A4-200						
<b>IM-intolerant</b>	<b>n=65</b>	<b>n=66</b>	<b>n=65</b>	<b>n=50</b>	<b>n=48</b>	<b>n=46</b>
PWB	-0,79	0,37	0,11	1,11	1,69 <sup>+</sup>	1,66 <sup>+</sup>
SWB	-0,90	-0,56	-0,91	-0,49	0,75	0,57
EWB	1,16*	1,09**	0,95	1,55 <sup>+</sup>	2,60 <sup>+</sup>	2,45 <sup>+</sup>
FWB	-1,64**	-0,68	-0,25	0,29	1,13	1,15
LEUS	1,20	1,30	1,78	3,03**	4,46 <sup>+</sup>	3,94 <sup>+</sup>
FACT-G	-2,31	0,34	-0,10	2,46	6,17 <sup>+</sup>	5,83 <sup>+</sup>

FACT-Leu Total	-1,41	1,69	1,68	5,50*	10,63 <sup>+</sup>	9,56 <sup>+</sup>
FACT-TOI	-1,50	1,13	1,64	4,44*	7,27 <sup>+</sup>	6,52 <sup>+</sup>
<b>IM-resistent</b>	<b>n=150</b>	<b>n=146</b>	<b>n=144</b>	<b>n=129</b>	<b>n=124</b>	<b>n=106</b>
PWB	-0,81*	0,17	0,76*	0,66*	0,81*	0,23
SWB	-0,32	-0,32	-0,59	-0,63	-0,51	-0,34
EWB	0,99 <sup>+</sup>	1,01 <sup>+</sup>	0,94 <sup>+</sup>	1,30 <sup>+</sup>	1,18 <sup>+</sup>	0,79*
FWB	-0,56	-0,02	-0,01	-0,11	0,36	0,37
LEUS	0,72	1,27	2,02 <sup>+</sup>	2,49 <sup>+</sup>	2,51 <sup>+</sup>	2,17 <sup>+</sup>
FACT-G	-0,70	0,88	1,11	1,19	1,90	1,05
FACT-Leu Total	-0,12	2,04	3,07**	3,67**	4,31 <sup>+</sup>	3,21
FACT-TOI	-0,70	1,44	2,75 <sup>+</sup>	3,04**	3,62 <sup>+</sup>	2,75*
*p<0,05; **p<0,01; +p<0,001.						
MIDs: PWB 2 Punkte; SWB Nicht verfügbar; EWB 2 Punkte; FWB 2 Punkte; LEUS 4 Punkte; FACT-G 3 Punkte; FACT-Leu Total 6 Punkte; FACT-TOI 5 Punkte						
Veränderung bezogen auf den Ausgangswert=Zyklus x, Tag 1 – Zyklus 1, Tag 1.						
Abkürzungen: EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-Leu Total: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Leukämie Gesamtpunkte; FACT-G: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Allgemein; FACT-TOI: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Studienergebnisse; LEUS: Leukämiesymptome; FWB: funktionelles Wohlbefinden; IM: Imatinib; MID: minimale, wichtige Unterschiede; PWB: physisches Wohlbefinden; SWB: soziales Wohlbefinden						

Zu Studienbeginn waren die Werte der Patienten aus der Kohorte CP-CML (Zweitlinie) vergleichbar mit den US-amerikanischen Normwerten. Das „körperliche Wohlempfinden“ war kaum beeinträchtigt. Während der Behandlung verschlechterten sich zu Woche 4 das funktionelle Wohlbefinden (FWB) und das körperliche Wohlbefinden (PWB) signifikant aufgrund der Nebenwirkungen der Behandlung. Das Ausmaß der Verschlechterung konnte jedoch nicht als klinisch relevant betrachtet werden. Die Subskalen PWB, EWB, LEUS (leukämiespezifische Symptomatik) und die Summenskalen hingegen verbesserten sich im Studienverlauf. In der Gruppe der Imatinib-intoleranten Patienten zeigte sich in einer observed cases Analyse, bei der zu späteren Untersuchungen Patienten fehlten, eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung nach 36 und 48 Wochen. Dieses Ergebnis weist u.a. im Hinblick auf das verwendete Auswertungsverfahren (observed cases) ein hohes Verzerrungspotential auf. Dennoch sind die beobachteten Verbesserungen für Patienten, die nach 36 bzw. 48 Wochen noch in der Studie waren, angesichts der geringfügigen Beeinträchtigung zu Studienbeginn als bedeutend einzuschätzen. Die Verbesserungen reflektieren die positive Einstellung der Patienten über ihre Erkrankung und die Verbesserung in der Symptomatik.

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

Patienten mit einer Imatinib-Resistenz erlebten im Mittel eine statistisch signifikante Verbesserung ihres EQ-5D Scorewertes ab Woche 8 ( $p<0,05$ ) und an allen Folgeuntersuchungen bis zu Woche 48 (alle  $p<0,001$ ). Imatinib-intolerante Patienten zeigten eine statistisch signifikante Verbesserung bezogen auf den Ausgangswert ab Woche 24 ( $p<0,001$ ). Die signifikante Verbesserung dauerte an bis zur Woche 48 ( $p<0,001$ ).

Tabelle 4-82: Ergebnisse für den EQ-5D momentaner Gesundheitszustand (VAS) (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM-resistent (N=200)		IM-intolerant (N=88)		Gesamt (N=288)	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
<b>3160A4-200</b>						
Woche 4	147	1,88 (23,49)	65	-0,29 (21,50)	212	1,22 (22,87)
Woche 8	146	4,19 (23,04)	62	3,91 (23,13)	208	4,10 (23,01)
Woche 12	143	5,41 (20,36)	58	4,53 (26,64)	201	5,16 (22,29)
Woche 24	131	6,63 (23,99)	50	10,01 (24,04)	181	7,56 (23,99)
Woche 36	126	9,21 (23,63)	44	11,01 (24,83)	170	9,68 (23,89)
Woche 48	109	9,28 (26,05)	46	10,38 (23,75)	155	9,60 (25,32)

### Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie*

#### *FACT-Leu*

Tabelle 4-83: Ergebnisse für FACT-Leu (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie Gruppe	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
<b>3160A4-200</b>						
<b>IM+ NI +/-or D</b>	<b>n=1</b>	<b>n=2</b>	<b>n=2</b>	<b>n=2</b>	<b>n=0</b>	<b>n=1</b>
PWB	0,67	2,17	0,67	2,17	--	-3,00
SWB	1,00	-0,67	-0,67	-0,67	--	-2,67
EWB	4,00	-0,80	0,20	1,70	--	-5,00
FWB	-4,00	-2,50	-4,50	-4,50	--	-6,00
LEUS	3,00	3,40	3,40	6,62	--	-6,00
FACT-G	1,67	-1,80	-4,30	-1,30	--	-16,67
FACT- Leu Total	4,67	1,60	-0,90	5,32	--	-22,67
FACT-TOI	-0,33	3,07	-0,43	4,29	--	-15,00
<b>IM + D-intolerant</b>	<b>n=39</b>	<b>n=33</b>	<b>n=30</b>	<b>n=26</b>	<b>n=22</b>	<b>n=20</b>
PWB	-1,61	-0,35	-0,76	0,62	-0,88	0,45
SWB	-0,03	-1,16	-0,14	-1,16	-1,44	-3,79*
EWB	-0,61	-0,06	0,71	0,82	0,34	1,48
FWB	-0,38	-1,16	0,38	-0,22	0,05	0,25
LEUS	-0,73	1,26	3,29 <sup>+</sup>	3,62**	1,93	1,78
FACT-G	-2,93	-3,18	0,19	0,06	-1,94	-1,51
FACT- Leu Total	-3,97	-2,00	3,49	3,67	-0,00	0,27
FACT-TOI	-2,73	-0,56	2,92	4,01	1,10	2,58

Studie Gruppe	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
<b>3160A4-200</b>						
<b>IM+ NI +/-or D</b>	<b>n=1</b>	<b>n=2</b>	<b>n=2</b>	<b>n=2</b>	<b>n=0</b>	<b>n=1</b>
<b>IM + D-resistent</b>	<b>n=26</b>	<b>n=24</b>	<b>n=25</b>	<b>n=21</b>	<b>n=14</b>	<b>n=11</b>
PWB	-0,29	-0,06	-0,12	0,09	-1,20	-0,21
SWB	-0,17	0,06	0,66	-1,84	-1,92	-2,27
EWB	-0,58	0,28	0,92	-1,28*	-0,71	0,00
FWB	-0,12	0,21	1,56	-1,37	-0,71	1,03
LEUS	-2,51	1,13	0,23	-2,11	-0,66	-0,15
FACT-G	-1,12	0,56	3,08	-4,46	-4,99	-1,67
FACT-Leu Total	-3,62	1,86	3,31	-6,36	-5,02	-1,95
FACT-TOI	-2,89	1,28	1,67	-3,45	-2,58	0,66
<b>IM + NI-resistent</b>	<b>n=25</b>	<b>n=25</b>	<b>n=21</b>	<b>n=17</b>	<b>n=15</b>	<b>n=12</b>
PWB	0,07	0,15	-0,90	-1,24	0,08	-0,15
SWB	0,15	0,06	-0,36	-1,37	-2,78*	-2,48
EWB	1,40	1,26	1,51	-1,14	0,07	-0,78
FWB	-0,08	-0,45	-0,41	-2,18	-1,00	-3,58*
LEUS	2,25*	2,79*	0,61	-1,55	0,64	-0,11
FACT-G	1,54	1,03	-0,16	-5,92*	-3,64	-7,05*
FACT-Leu Total	3,79	3,81	0,44	-7,47	-3,04	-7,16
FACT-TOI	2,24	2,50	-0,71	-4,96	-0,05	-3,64
*p<0,05; **p<0,01; +p<0,001						
MIDs: PWB 2 Punkte; SWB Nicht verfügbar; EWB 2 Punkte; FWB 2 Punkte; LEUS 4 Punkte; FACT-G 3 Punkte; FACT-Leu Total 6 Punkte; FACT-TOI 5 Punkte						
Veränderung bezogen auf den Ausgangswert=Zyklus x, TA g 1 – Zyklus 1, Tag 1.						
Abkürzungen: EWB: Emotionales Wohlbefinden; D: Dasatinib; FACT-Leu Total: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Leukämie Gesamtpunkte; FACT-G: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Allgemein; FACT-TOI: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Studienergebnisse; LEUS: Leukämiesymptome; FWB: funktionelles Wohlbefinden; IM: Imatinib; MID: minimale, wichtige Unterschiede; NI: Nilotinib; PWB: physisches Wohlbefinden; SWB: soziales Wohlbefinden						

Verbesserungen auf der LEUS-Skala waren für die Nilotinib-resistenten Patienten zu Woche 4 und 8 zu beobachten. Für Dasatinib-intolerante Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung zu Woche 24 ( $p<0,01$ ). Aufgrund der geringen Zahl der Patienten, die in die Analyse eingeschlossen wurden, sind die Ergebnisse nur bedingt interpretierbar.

### **EQ-5D**

In der Patientengruppe der CP-CML-Patienten, die neben Imatinib noch mindestens einen weiteren TKI der zweiten Generation erhalten hatten, verbesserte sich der Gesundheitszustand gemessen am EQ-5D im Mittel oder blieb gleich.

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den EQ-5D momentaner Gesundheitszustand (VAS) (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

Studie	IM + NI +/-or D (N=4)		IM + D Resistent (N=37)		IM + D Intolerant (N=50)		IM + NI Resistent (N=27)		Total (N=118)	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
<b>3160A4-200</b>										
Woche 4	1	29,50	25	-4,28 (13,09)	40	-5,62 (19,68)	21	3,24 (8,90)	87	-2,69 (16,35)
Woche 8	2	-11,75 (85,21)	24	0,65 (22,38)	31	-7,37 (24,03)	21	0,40 (9,13)	78	-2,92 (22,53)
Woche 12	2	29,25 (34,29)	25	2,42 (20,78)	30	2,20 (10,52)	18	-2,78 (9,45)	75	1,80 (15,67)
Woche 24	2	22,25 (17,32)	21	7,60 (21,79)	26	4,04 (29,58)	15	-1,80 (7,40)	64	4,41 (23,18)
Woche 36			14	4,11 (25,72)	19	2,64 (36,04)	14	0,71 (4,32)	47	2,50 (26,50)
Woche 48	1	25,50	11	7,05 (18,66)	20	12,56 (33,16)	12	-3,83 (24,63)	44	7,00 (27,87)

Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib-resistent/intolerant; N: Anzahl Patienten in der Analyse; NI: Nilotinib; SD: Standardabweichung

**Patienten mit fortgeschrittener CML*****FACT-Leu***

Tabelle 4-85: Ergebnisse für FACT-Leu (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – *Patienten mit fortgeschrittener CML*

Studie Gruppe	Woche 4	Woche 8	Woche 12	Woche 24	Woche 36	Woche 48
<b>3160A4-200</b>						
<b>AP</b>	<b>n=48</b>	<b>n=42</b>	<b>n=43</b>	<b>n=40</b>	<b>n=34</b>	<b>n=28</b>
PWB	-0,14	1,40	1,10	2,33*	1,21	2,17*
SWB	-1,63*	-0,17	-0,65	0,20	1,25	1,46
EWB	1,27*	1,13	0,99	1,61 <sup>+</sup>	2,43 <sup>+</sup>	1,66*
FWB	0,08	-0,08	0,16	1,19	0,34	0,63
LEUS	1,56	3,48*	4,06*	4,57 <sup>+</sup>	1,71	2,99
FACT-G	-0,56	2,18	1,70	5,16 <sup>+</sup>	4,56*	5,92*
FACT-Leu Total	0,42	4,69	5,68	10,26 <sup>+</sup>	6,73	8,82
FACT-TOI	1,42	4,30	5,49*	8,45 <sup>+</sup>	3,12	5,66
<b>BK</b>	<b>n=36</b>	<b>n=37</b>	<b>n=27</b>	<b>n=18</b>	<b>n=13</b>	<b>n=6</b>
PWB	2,40	1,54	3,46	4,45*	3,82*	4,22
SWB	1,22	1,84	2,05	2,28	2,79	3,31
EWB	2,22**	1,89*	3,00**	3,33*	4,77 <sup>+</sup>	1,00
FWB	1,67	0,99	2,20	3,54*	3,97**	1,83
LEUS	6,46 <sup>+</sup>	5,19*	8,94**	9,24**	8,73 <sup>+</sup>	1,37
FACT-G	7,42*	6,56*	10,70*	13,61 <sup>+</sup>	15,36 <sup>+</sup>	10,36
FACT-Leu Total	14,08 <sup>+</sup>	11,81*	19,64**	22,85 <sup>+</sup>	24,09 <sup>+</sup>	11,73
FACT-TOI	10,55**	7,89	14,59*	17,23**	16,53 <sup>+</sup>	7,42
*p<0,05; **p<0,01; +p<0,001						
MIDs: PWB 2 Punkte; SWB Nicht verfügbar; EWB 2 Punkte; FWB 2 Punkte; LEUS 4 Punkte; FACT-G 3 Punkte; FACT-Leu Total 6 Punkte; FACT-TOI 5 Punkte						
Veränderung bezogen auf den Ausgangswert=Zyklus x, TAg 1 – Zyklus 1, Tag 1.						
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; EWB: Emotionales Wohlbefinden; FACT-Leu Total: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Leukämie Gesamtpunkte; FACT-G: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Allgemein; FACT-TOI: funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Studienergebnisse; LEUS: Leukämiesymptome; FWB: funktionelles Wohlbefinden; IM: Imatinib; MID: minimale, wichtige Unterschiede; PWB: physisches Wohlbefinden; SWB: soziales Wohlbefinden						

Die Auswertung des FACT-Leu Fragebogens für Patienten in der BK über die ersten 48 Wochen ergaben statistisch signifikante und klinisch relevante (Überschreiten der MID) Verbesserungen hinsichtlich der LEUS zu Woche 12 und 24. Patienten in der AP zeigten eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der leukämiespezifischen Symptomatik zu nahezu allen Auswertungszeitpunkten (Woche 4, 8, 12, 24, 36).

**EQ-5D**

Im Verlauf der Behandlung zeigten sich im Mittel Verbesserungen des allgemeinen Gesundheitszustandes gemessen anhand des EQ-5D Index sowohl für Patienten in der AP als auch für Patienten in der BK.

Tabelle 4-86: Ergebnisse für den EQ-5D momentaner Gesundheitszustand (VAS) (mittlere Veränderungen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit *fortgeschrittener* CML (Referenzpopulation)

Studie	AP (N=76)		BK (N=64)		ALL (N=24)		Total (N=164)	
	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)	N	Mittelwert (SD)
<b>3160A4-200</b>								
Woche 4	46	-3,49 (25,83)	37	8,81 (24,01)	5	3,00 (18,57)	88	2,05 (25,20)
Woche 8	40	6,93 (21,03)	38	14,39 (24,08)	3	8,00 (20,66)	81	10,47 (22,55)
Woche 12	39	3,44 (26,58)	26	18,96 (30,26)	4	6,00 (17,34)	69	9,43 (28,30)
Woche 24	36	7,78 (24,37)	18	17,39 (29,93)			54	10,98 (26,47)
Woche 36	31	9,26 (24,15)	13	20,15 (26,76)			44	12,48 (25,14)
Woche 48	25	10,68 (24,62)	6	6,00 (9,98)			31	9,77 (22,47)

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; N: Anzahl Patienten in der Analyse; SD: Standardabweichung

**4.3.2.3.3.7 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-87: Operationalisierung der Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen (Gesamtrate unerwünschter Ereignisse, Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse)

Studie	Operationalisierung
3160A4-200	<p>Gesamtrate unerwünschter Ereignisse; Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis</p> <p>Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse; Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis</p> <p>Studienabbrüche (Behandlungsabbrüche) aufgrund unerwünschter Ereignisse; Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit dem <i>Outcome/Action</i> Permanentes Absetzen der Therapie</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial 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 Verzerrungspotential auszugehen. Die Inzidenz unerwünschter Ereignisse ist aufgrund des Fehlens einer Kontrollgruppe nicht interpretierbar. Dennoch ist insbesondere das Auftreten neuer Sicherheitssignale und die Konsistenz des Sicherheitsprofils zu der randomisierten kontrollierten Studie bei therapienaiven Patienten von Bedeutung.

Im Rahmen dieser Interventionsstudie erfolgte die Erfassung und Kategorisierung unerwünschter Ereignisse nach GCP Standards. Auswertungen der Daten sicherheitsrelevanter Endpunkte wurden auf der Basis der „All treated“ Auswertungspopulation durchgeführt.

Tabelle 4-88: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Zweitlinientherapie* (Referenzpopulation)

<b>3160A4-200</b>	<b>IM-resistent</b>	<b>IM-intolerant</b>	<b>Gesamt</b>
	<b>(N=200)</b>	<b>(N=88)</b>	<b>(N=288)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Gesamtrate UE	199 (99,5)	88 (100)	287 (99,7)
Gesamtrate SUE	70 (35,0)	33 (37,5)	103 (35,8)
Studienabbruch aufgrund UE	28 ( 14,0)	30 (34,1)	58 (20,1)
Dosisreduktion aufgrund UE	87 (43,5)	50 (56,8)	137 (47,6)
Verzögerung der Dosisgabe aufgrund UE	129 (64,5)	73 ( 83,0)	202 (70,1)

Quelle: CSR Tabelle 8-32; Datenschnitt vom 28. März 11 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)  
 Abkürzungen: IM: Imatinib; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Bei Patienten in der CP der CML (Zweitlinientherapie) waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) jeden Schweregrads (>20%, Festlegung in der Fachinformation) Diarrhoe (84,4%), Übelkeit (44,8%), Erbrechen (36,8%), Hautausschlag (34,4%), Thrombozytopenie (32,6%), Fieber (23,6%), Bauchschmerz (abdominal pain) (23,3%), Fatigue (23,3%), -und erhöhte Alanin-Aminotransferase (21,5%).

Tabelle 4-89: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in der CP der CML *Dritt- bzw. Viertlinientherapie* (Referenzpopulation)

3160A4-200	IM+NI+/or D (N=4)	IM+D- resistent (N=37)	IM+D- intolerant (N=50)	IM+NI- resistent (N=27)	Gesamt (N=118)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gesamtrate UE	4 (100)	37 (100)	50 (100)	27 (100)	118 (100)
Gesamtrate SUE	0 (0,0)	10 (27,0)	17 (34,0)	4 (14,8)	35 (29,7)
Studienabbruch aufgrund UE	0 (0,0)	7 (18,9)	13 (26,0)	3 (11,1)	25 (21,2)
Dosisreduktion aufgrund UE	2 (50,0)	9 (24,3)	32 (64,0)	12 (44,4)	56 (47,5)
Verzögerung der Dosisgabe aufgrund UE	4 (75,0)	18 (48,6)	39 (78,0)	15 (55,6)	77 (65,3)

Quelle: CSR Table 9-29; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)  
Abkürzungen: D: Dasatinib; IM: Imatinib; N: Nilotinib SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Die am häufigsten (>20%, Festlegung in der Fachinformation) berichteten UE in der Gruppe der Patienten in der CP der CML, die Bosutinib als tertiäre (oder quartäre) Behandlung erhielten, waren über alle Kohorten hinweg Diarrhoe (83,1%), Übelkeit (47,5%), Erbrechen (39,0%), Thrombozytopenie (34,7%), Hautausschlag (28,8%), Kopfschmerz (25,4%) und Fatigue (23,7%) (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011) Table 9-29].

Tabelle 4-90: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten mit *fortgeschrittener* CML (Referenzpopulation)

3160A4-200	Patienten in der AP (N=76)	Patienten in der BK (N=64)
	n (%)	n (%)
Gesamtrate UE	76 (100)	63 (98,4)
Gesamtrate SUE	41 (53,9)	32 (50,0)
Studienabbruch aufgrund UE	18 (23,7)	4 (6,3)
Dosisreduktion aufgrund UE	31 (40,8)	17 (26,6)
Verzögerung der Dosisgabe aufgrund UE	44 (57,9)	28 (43,8)

Quelle: CSR Table 9-28; Datenschnitt vom 28. März 2011 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)  
Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Die am häufigsten (>20%, Festlegung in Fachinformation) berichteten UE in der Patientengruppe der Patienten in den fortgeschrittenen Phasen der CML waren in der AP-CML Kohorte Diarrhoe (85,5%), Übelkeit (44,7%), Erbrechen (44,7%), Anämie (42,1%), Thrombozytopenie (42,1%), Fieber (36,8%), Hautausschlag (32,9%), Husten (27,6%), und Bauchschmerz (abdominal pain) (26,3%) [(Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)Tabelle 10-29].

In der BK-CML Kohorte traten Diarrhoe (65,6%), Übelkeit (50,0%), Erbrechen (39,1%), Fieber (34,4%), Hautausschlag (31,3%), Anämie (28,1%), Thrombozytopenie (28,1%), Neutropenie (20,3%) und Kopfschmerz (20,3%) mit einer Inzidenz von über 20% als häufigste UE auf [(Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011) Tabelle 10-29].

Tabelle 4-91: Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Patienten in allen Phasen der CML Zweit- und Dritt-/bzw. Viertlinientherapie; *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

3160A4-200	CP Zweitlinie (N=15)	CP Dritt-/bzw. Viertlinie (N=21)	Patienten in der AP (N=5)	Patienten in der BK (N=11)	Total (N=52)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE	15 (100)	21 (100)	5 (100)	11 (100)	52 (100)
UE vom Grad 3/4	11 (73,3)	12 (57,1)	5 (100)	8 (72,7)	36 (69,2)
Studienabbruch aufgrund UE	4 (26,7)	5 (23,8)	1 (20,0)	3 (27,3)	13 (25,0)
SUE	6 (40,0)	10 (47,6)	4 (80,0)	8 (72,7)	28 (53,8)

Quelle: Supplementary Tables Clinical Overview Addendum Tabelle 41 (Pfizer Ltd, 2012b)

Abkürzungen: AP: Akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; N: Anzahl Patienten in der Auswertung; n: Anzahl Patienten mit Ereignis

Die Prüfung der unerwünschten Ereignisse anhand von Übersichtstabellen und Patientenlistings für die Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, ergaben keinen Hinweis auf neue unerwartete Sicherheitssignale oder Intoleranzen aufgrund des bekannten Sicherheitsprofils von Bosutinib. Bedenkt man, dass die Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, unter anderem auf der Basis vorhandener Komorbiditäten selektiert wurden, so wären Unterschiede in der Inzidenz von UE zwischen der Subpopulation und der Referenzgruppe zumindest nicht unerwartet. Daher ist es bemerkenswert, dass die häufigsten Nebenwirkungen der Subpopulationen mit denen der Referenzpopulationen übereinstimmen und dass, auch wenn die Patientenzahlen klein sind, Patienten mit einem Pleuraerguss in der Anamnese oder die die Behandlung mit einem anderen TKI aufgrund eines Pleuraergusses abbrechen mussten, anscheinend nur geringe Cross-Intoleranzen unter Bosutinib-Behandlung zeigten.

Ebenso hatten Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes oder hypoglykämischen Ereignissen unter Bosutinib ein akzeptables Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass das Sicherheitsprofil der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, akzeptabel und konsistent mit dem ist, was man in der Studie 3160A4-200 nachgewiesen hat. Dieses wiederum ist konsistent mit dem in der randomisierten Phase III Studie zu Bosutinib (Bosutinib versus Imatinib) an Patienten mit vorher unbehandelter CML in der CP (Gambacorti-Passerini et al., 2011; European Medicines Agency, 2013b).

#### 4.3.2.3.3.8 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.*

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt ist die Studie 3160A4-200 aufgrund ihres einarmigen Designs nicht für die Untersuchung potentieller Effektmodifikatoren durch Subgruppenanalysen geeignet. Neben der im Ergebnisteil bereits präsentierten Stratifizierung der Studienergebnisse nach Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber Imatinib bzw. Dasatinib oder Nilotinib, erfolgt in diesem Abschnitt dieselbe Differenzierung für die Population mit ungedecktem medizinischen Bedarf erfolgen, da der CHMP diesbezüglich Klärungsbedarf sah (Pfizer Ltd, 2012d).

Da nur eine Studie vorliegt, ist eine Meta-Analyse nicht angezeigt.

#### Resistenz versus Intoleranz

Tabelle 4-92: Resultate zum Therapieansprechen für Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, die in Zweilinietherapie mit Bosutinib behandelt wurden getrennt nach Imatinib-Resistenz oder Imatinib-Intoleranz als Grund für das Versagen von Imatinib

Population	n	CMR	MMR	CCyR	PCyR	CHR	MHR	OHR	Kein Ansprechen
<b>Chronische Phase-CML</b>									
Imatinib-resistent	12	1	1	3	1	4	0	0	2
Imatinib-intolerant	3	2	0	1	0	0	0	0	0
<b>Akzelerierte Phase-CML</b>									
Imatinib-resistent	2	1	0	1	0	0	0	0	0
<b>Blastenkrise-CML</b>									
Imatinib-resistent	6	0	0	1	3	0	0	0	2

Tabelle 4-93: Resultate zum Therapieansprechen für Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, die in Drittlinientherapie mit Bosutinib behandelt wurden getrennt nach Grund für das Versagen der vorherigen TKI Therapien (Resistenz oder Intoleranz)

Population	n	CMR	MMR	CCyR	PCyR	CHR	MHR	OHR	Kein Ansprechen
<b>Chronische Phase-CML</b>									
Imatinib-resistent + 1 weiterer TKI	13	0	0	2	3	7	0	0	1
IM+Dasatinib-resistent	8	0	0	2	2	3	0	0	1
IM+Nilotinib-resistent	5	0	0	0	1	4	0	0	0
Imatinib-resistent und Dasatinib-intolerant	8	2	1	2	0	2	0	0	1
<b>Akzelerierte Phase-CML</b>									
Imatinib- und Dasatinib-resistent	4	0	0	0	0	0	1	0	3
Imatinib-resistent und Dasatinib-intolerant	2			1	0	0	0	0	1
Imatinib-resistent und Nilotinib-intolerant	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Blastenkrise-CML</b>									
Imatinib- und Dasatinib-resistent	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Imatinib- und Nilotinib-resistent	2	0	0	0	0	0	0	0	2
Imatinib-resistent und Dasatinib-intolerant	1	0	0	1	0	0	0	0	0
Imatinib-resistent und Nilotinib-intolerant	1	0	0	0	0	0	1	0	0
Abkürzungen: CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: Komplettes molekulares Ansprechen; MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen; MHR: Gutes hämatologisches Ansprechen; OHR: hämatologisches Gesamtansprechen; PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen;									

Die Daten zeigen, dass zwar die Ergebnisse von Patienten mit Resistenz gegenüber Imatinib oder anderen TKI im Vergleich zu Patienten mit Intoleranz schlechter sind, was aufgrund der Unterschiede im klinischen Verlauf der Erkrankung zu erwarten ist, dass jedoch auch Patienten mit Resistenz ein gutes Ansprechen zeigen können. Der CHMP sah den positiven Effekt von Bosutinib bei Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, als erwiesen an, unabhängig davon, ob eine Intoleranz oder eine primäre oder sekundäre Resistenz (Pfizer Ltd, 2012e) die Ursache für das TKI-Versagen war und betonte die Notwendigkeit, weitere Evidenz in dieser heterogenen, kleinen Patientenpopulation mit erhöhtem medizinischem Bedarf zu generieren (Pfizer Ltd, 2012d).

Eine weitere Differenzierung der Ansprechraten nach Gründen für das Versagen der vorangegangenen TKI-Therapie ist Tabelle 4-94 bis Tabelle 4-101 zu entnehmen.

Tabelle 4-94: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie

Gründe für das Beenden der Imatinib Therapie	Bestes Ansprechen mit Bosutinib					
	k.A.	CHR	PCyR	CCyR	MMR	CMR
<b>Primäre Resistenz (n=6)</b>	1	2	1	1		1
<b>Sekundäre Resistenz (n=6)</b>	1	2		2	1	
<b>Intoleranz (n=3)</b>				1		2

Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 2 (Pfizer Ltd, 2012e)  
 CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen

Tabelle 4-95: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der CP der CML *Drittlinientherapie*

	Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie				Gründe für das Beenden der Nilotinib Therapie			
Gründe für das Beenden der Imatinib Therapie	Primäre Resistenz n=5	Sekundäre Resistenz n=2	Intoleranz n=8	Progression n=1	Primäre Resistenz n=3	Sekundäre Resistenz n=2	Intoleranz n=0	Progression n=0
<b>Primäre Resistenz (n=8)</b>	CHR CCyR k. A.		CCyR CHR CHR		CHR CHR			
<b>Sekundäre Resistenz (n=4)</b>	PCyR CHR	CCyR PCyR						
<b>Intoleranz (n=5)</b>			k. A.	CHR	PCyR	CHR CHR		
<b>Progression (n=4)</b>			CMR CMR CCyR MMR					
Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 1 (Pfizer Ltd, 2012e) Abkürzungen: CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen								

Tabelle 4-96: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der *Akzelerierten Phase* der CML

		Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie		
Gründe für das Beenden der Imatinib Therapie	kein weiteres TKI n=2	Primäre Resistenz n=1	Sekundäre Resistenz n=0	Intoleranz n=2
Primäre Resistenz (n=2)	CMR CCyR			
Sekundäre Resistenz (n=2)		MHR		k.A.
Intoleranz (n=1)				CCyR
Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 3(Pfizer Ltd, 2012e) CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen				

Tabelle 4-97: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – Patienten in der *Blastenkrise* der CML

Gründe für das Beenden der Imatinib Therapie	Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie			Gründe für das Beenden der Nilotinib Therapie	
	kein weiteres TKI n=6	Sekundäre Resistenz n=1	Intoleranz n=1	Sekundäre Resistenz n=2	Intoleranz n=1
<b>Primäre Resistenz (n=2)</b>	k.A.	k.A.			
<b>Sekundäre Resistenz (n=5)</b>	PCyR k.A. CCyR		CCyR	k.A.	
<b>Intoleranz (n=1)</b>					MHR
<b>Progression (n=3)</b>	PCyR PCyR			k.A.	

Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 4 (Pfizer Ltd, 2012e)

CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen

Tabelle 4-98: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib – *Viertlinientherapie*

	Gründe für das Beenden der Nilotinib Therapie		
Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie	Primäre Resistenz n=1	Sekundäre Resistenz n=1	Intoleranz n=1
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer primären Resistenz beendeten (n=2)</b>			
Sekundäre Resistenz (n=2)	k.A.	CHR	
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Intoleranz beendeten (n= 1)</b>			
Intoleranz (n=1)			CMR
Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 5 (Pfizer Ltd, 2012e) CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen			

Tabelle 4-99: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib – *Akzelerierte Phase, Viertlinientherapie*

	Gründe für das Beenden der Nilotinib Therapie			
Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie	Primäre Resistenz n=4	Sekundäre Resistenz n=1	Intoleranz n=2	Progression n=3
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer primären Resistenz beendeten (n=3)</b>				
Primäre Resistenz (n=1)	k.A.			
Sekundäre Resistenz (n=1)		k.A.		
Intoleranz (n=1)				k.A.
Progression (n=0)				
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer sekundären Resistenz beendeten (n=3)</b>				
Primäre Resistenz (n=1)	k.A.			

	Gründe für das Beenden der Nilotinib Therapie			
<b>Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie</b>	<b>Primäre Resistenz n=4</b>	<b>Sekundäre Resistenz n=1</b>	<b>Intoleranz n=2</b>	<b>Progression n=3</b>
<b>Sekundäre Resistenz (n=0)</b>				
<b>Intoleranz (n=2)</b>	k.A.		OHR	
<b>Progression (n=0)</b>				
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Intoleranz beendeten (n=2)</b>				
<b>Primäre Resistenz (n=0)</b>				
<b>Sekundäre Resistenz (n=0)</b>				
<b>Intoleranz (n=2)</b>	k. A.		k.A.	
<b>Progression (n=0)</b>				
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression beendeten (n=2)</b>				
<b>Primäre Resistenz (n=0)</b>				
<b>Sekundäre Resistenz (n=0)</b>				
<b>Intoleranz (n=0)</b>				
<b>Progression (n=2)</b>				k.A. k.A.
Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 6.1 (Pfizer Ltd, 2012e)				
CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen				

Tabelle 4-100: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib – *Blastenkrise, Viertlinientherapie*

	Gründe für das Beenden der Nilotinib Therapie		
Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie	Primäre Resistenz n=3	Sekundäre Resistenz n=1	Intoleranz n=2
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Primären Resistenz beendeten (n=2)</b>			
Primäre Resistenz (n=0)			
Sekundäre Resistenz (n=0)			
Intoleranz (n=2)	k.A.		CCyR
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Sekundären Resistenz beendeten (n=3)</b>			
Primäre Resistenz (n=2)	k.A.	k.A.	
Sekundäre Resistenz (n=1)	k.A.		
Intoleranz (n=0)			
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Intoleranz beendeten (n=1)</b>			
Primäre Resistenz (n=1)			MHR
Sekundäre Resistenz (n=0)			
Intoleranz (n=0)			
Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 6.2 (Pfizer Ltd, 2012e) CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen			

Tabelle 4-101: Resultate zum besten Ansprechen mit Bosutinib nach Gründen für das Beenden der TKI-Therapie mit Imatinib und Dasatinib/Nilotinib – *Compassionate Use*

	Gründe für das Beenden der Nilotinib Therapie		
Gründe für das Beenden der Dasatinib Therapie	Resistenz n=7	Intoleranz n=8	wurde nicht gegeben n=1
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Resistenz beendeten (n=10)</b>			
Resistenz (n=2)	MMR	CHR	
Intoleranz (n=7)	CMR MMR CMR CMR CCyR	CCyR CMR	
wurde nicht gegeben (n=1)			PCyR
<b>Patienten, die die Imatinib Therapie aufgrund einer Intoleranz beendeten (n=6)</b>			
Resistenz (n=0)			
Intoleranz (n=6)	MHR	CMR CMR PMR CMR MMR	
wurde nicht gegeben (n=0)			
Quelle: Q5 LoOI D180 (2nd) Tabelle 7 (Pfizer Ltd, 2012e) CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; k. A.: kein Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; PCyR: partielles zytogenetisches Ansprechen			

#### 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.*

In Tabelle 4-102 werden die Ergebnisse zu Wirksamkeitsendpunkten für die Studienpopulation (Referenzpopulation) der Studie 3160A4-200 zusammengefasst. Die Zusammenfassung der Ergebnisse der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, findet sich im nachfolgenden beschreibenden Text.

Tabelle 4-102: Zusammenfassung der Wirksamkeitsergebnisse der Studie 3160A4-200

	<b>Ph+ CML in der chronischen Phase, nur mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Ph+ CML in der chronischen Phase, mit Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt</b>	<b>Akzelerierte Phase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Blastenkrise, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>
<b>Kumulatives zytogenetisches Ansprechen</b>				
	n=266	n=110	n=69	n=54
MCyR, % (95%-KI)	59,0 (52,9 – 65,0)	40,9 (31,6 – 50,7)	34,8 (23,7 – 47,2)	29,6 (18,0 – 43,6)
CCyR, % (95%-KI)	48,1 (42,0 – 54,3)	31,8 (23,3 – 41,4)	24,6 (15,1 – 36,5)	20,4 (10,6 – 33,5)
Zeit bis zum MCyR ausschließlich <sup>b</sup> für Ansprecher, Wochen (95%-KI)	12,3 (12,1 – 12,9)	12,3 (12,0 – 22,3)	12 (8,1 – 12,3)	8,2 (4,3 – 12,1)
<b>Dauer des MCyR<sup>b</sup></b>				
	n = 157	n = 45	n = 24	n = 16
K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%-KI)	76,5 (68,5 – 82,7)	74,0 (56,9 – 85,1)	62,4 (38,6 – 79,1)	7,9 (0,5 – 29,8)
K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%-KI)	76,5 (68,5 – 82,7)	70,9 (53,5 – 82,8)	n. z. <sup>c</sup>	n. z. <sup>c</sup>
Median, Wochen (95%-KI)	n. b.	n. b.	73,0 (36,1 – n. s.)	28,9 (11,9 – 29,6)
<b>Kumulatives hämatologisches Ansprechen</b>				
	n = 287	n = 115	n = 69	n = 60
Insgesamt, % (95%-KI)	n. z.	n. z.	55,1 (42,6 – 67,1)	28,3 (17,5 – 41,4)
Gut, % (95%-KI)	n. z.	n. z.	46,4 (34,3 – 58,8)	18,3 (9,5 – 30,4)
Komplett, % (95%-KI)	85,0 (80,4 – 88,9)	73,0 (64,0 – 80,9)	34,8 (23,7 – 47,2)	15,0 (7,1 – 26,6)
Zeit bis zum OHR ausschließlich für Ansprecher, Wochen (95%-KI)	n. z.	n. z.	12 (11,1 – 12,1)	8,9 (4,1 – 12,0)
<b>Dauer des CHR/OHR<sup>e</sup></b>				
	n = 244	n = 84	n = 38	n = 17
K.-M.-Schätzung zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%-KI)	84,6 (79,0 – 88,8)	72,6 (60,7 – 81,5)	80,0 (60,5 – 90,5)	25,0 (7,8 – 47,2)
K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%-KI)	72,1 (65,2 – 77,8)	67,4 (54,9 – 77,2)	n. z. <sup>c</sup>	n. z. <sup>c</sup>
Median, Wochen (95%-KI)	n. b.	n. b.	n. b.	31,5 (28,9 – 48,0)

	<b>Ph+ CML in der chronischen Phase, nur mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Ph+ CML in der chronischen Phase, mit Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt</b>	<b>Akzelerierte Phase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Blastenkrise, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>
<b>Übergang in die AP/ BK<sup>f</sup></b>				
Übergang während der Behandlung, n	n=288 11	n=118 5	n=63 4	n. z.
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>g</sup></b>				
K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%-KI)	n=288 91,3 (86,8 – 94,3)	n=119 78,3 (67,9 – 85,6)	n=76 64,9 (51,8 – 75,3)	n=64 14,4 (6,0 – 26,4)
K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%-KI)	80,6 (74,3 – 85,4)	75,1 (64,2 – 83,1)	n. z. <sup>c</sup>	n. z. <sup>c</sup>
Median, Monate (95%-KI)	n. b.	n. b.	22,1 (14,6 – n. s.)	5,5 (3,2 – 8,3)
<b>Gesamtüberleben<sup>g</sup></b>				
K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 1 Jahr, % (95%-KI)	n=288 96,8 (94,0 – 98,3)	n=119 91,4 (84,6 – 95,3)	n=76 76,0 (64,7 – 84,2)	n= 64 43,8 (31,3 – 55,6)
K.-M.-Schätzung, zum Zeitpunkt 2 Jahre, % (95%-KI)	90,6 (86,5 – 93,5)	84,0 (75,8 – 89,6)	n. z. <sup>c</sup>	n. z. <sup>c</sup>
Median, Monate (95%-KI)	n. b.	n. b.	n. b.	11,1 (8,9 – 19,8)

	<b>Ph+ CML in der chronischen Phase, nur mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Ph+ CML in der chronischen Phase, mit Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib vorbehandelt</b>	<b>Akzelerierte Phase, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>	<b>Blastenkrise, mindestens mit Imatinib vorbehandelt</b>
<p>Datenschnitt: 15. Februar 2012 für CP (behandelt mit Imatinib und mindestens einem anderen TKI) und 28.03.2011 für AP, BK und CP (nur mit Imatinib behandelt)</p> <p>Abkürzungen: K.-M.: Kaplan-Meier; n. z.: nicht zutreffend; n. b.: nicht bestimmt; n. s.: nicht schätzbar; KI: Konfidenzintervall; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; OHR: hämatologisches Gesamtansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen</p> <p><sup>a</sup> Beinhaltet Patienten (n) mit einer validen Beurteilung der Eingangsuntersuchung. Für Patienten in der chronischen Phase ließ es diese Analyse zu, dass Patienten, die zur Eingangsuntersuchung ein Ansprechen zeigten und dieses Ansprechen nach der Eingangsuntersuchung aufrechterhielten, als Ansprecher aufgenommen wurden. Mindestnachbeobachtungszeitraum (Zeit von der ersten Dosis des letzten Patienten bis zum Datum der Dateneinsicht) von 25 Monaten für die chronische Phase, 12 Monaten für die akzelerierte Phase und 18 Monaten für die Blastenkrise.</p> <p><sup>b</sup> Für CP-Patienten, beinhaltet Patienten (n), die ein MCyR erreichten oder aufrechterhielten.</p> <p><sup>c</sup> Für Patienten in der akzelerierten Phase und der Blastenkrise sind keine 2-Jahres-Daten verfügbar, da der Mindestnachbeobachtungszeitraum 12 bzw. 18 Monate betrug.</p> <p><sup>d</sup> Stichprobengröße (n) beinhaltet Patienten mit einer validen hämatologischen Beurteilung zur Eingangsuntersuchung. Diese Analysen ließen es zu, dass Patienten, die zur Eingangsuntersuchung ein Ansprechen zeigten und dieses Ansprechen nach der Eingangsuntersuchung aufrechterhielten, als Responder aufgenommen wurden.</p> <p><sup>e</sup> Beinhaltet Patienten (n) in der chronischen Phase, die ein CHR erreichten oder aufrechterhielten, und Patienten in der akzelerierten Phase und Blastenkrise, die ein OHR erreichten oder aufrechterhielten.</p> <p><sup>f</sup> Beinhaltet Patienten (n) mit mindestens einer hämatologischen Beurteilung nach der Eingangsuntersuchung.</p> <p><sup>g</sup> Einschließlich Patienten (n), die mindestens eine Dosis Bosutinib erhalten hatten.</p>				

## Gesamtüberleben

### *Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (nur Imatinib als TKI-Vortherapie)*

#### *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Von den 15 Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand und die bislang nur mit Imatinib vorbehandelt waren, verstarben in der Studie 6 Patienten, davon 4 Patienten aufgrund einer Krankheitsprogression.

### *Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie*

#### *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Fünf der 21 Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand und die mit Bosutinib in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie behandelt wurden, verstarben. 3 der 5 Patienten verstarben aufgrund eines oder mehrerer UE, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden, 1 Patient aufgrund einer Progression der CML, bei einem weiteren war die Todesursache unbekannt.

***Patienten mit fortgeschrittener CML******Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht und die sich zu Studienbeginn in der AP der CML befanden, verstarben 3 der insgesamt 5 Patienten. 2 Patienten verstarben aufgrund eines oder mehrerer UE, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden, 1 Patient aufgrund einer Progression der CML.

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht und die sich zu Studienbeginn in der BK der CML befanden, verstarben 9 der insgesamt 11 Patienten. 2 Patienten verstarben aufgrund eines oder mehrerer UE, die nicht in Zusammenhang mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesehen wurden, 7 Patienten aufgrund einer Progression der CML.

**Molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen*****Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (nur Imatinib als TKI-Vortherapie)******Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

Für die Patienten, die als TKI-Vortherapie ausschließlich Imatinib erhalten hatten und für die aufgrund ihres Mutationsprofils oder bestehender Komorbiditäten Dasatinib und Nilotinib nicht als Behandlungsoption in Frage kommen, zeigten sich konsistente Ergebnisse. Es konnten insgesamt 15 Patienten innerhalb der Studie 3160A4-200 identifiziert werden, die die mit dem CHMP abgestimmten Kriterien des ungedeckten medizinischen Bedarfs (Versorgungslücke) erfüllten und die zudem eine Mindestbehandlungsdauer von 24 Wochen hatten. 9 dieser 15 Patienten erreichten ein Ansprechen unter Bosutinib, das entweder einem MCyR entsprach oder sogar - im Sinne eines tieferen Ansprechens - höher zu bewerten waren: 3 Patienten mit einem CMR, 1 Patient mit einem MMR, 4 Patienten mit einem CCyR und 1 Patient mit einem PCyR.

***Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie******Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

Insgesamt waren 21 Patienten in dieser Subpopulation; 16 Patienten, die nach Imatinib Versagen auch ein Therapieversagen unter Dasatinib aufwiesen und für die Nilotinib nicht geeignet war und 5 Patienten, für die Dasatinib nicht als sinnvolle Behandlungsoption in Frage kam, nachdem der Patient ein Imatinib-Versagen aufwies und nachfolgend eine Resistenz gegenüber Nilotinib gezeigt hatte. Bei einer Bosutinib-Behandlungsdauer von mindestens 24 Wochen erreichten 9 Patienten ein Ansprechen, das einem MCyR entsprach oder besser war: 2 Patienten mit einer CMR, 1 Patient mit einem MMR, 4 Patienten mit einem CCyR und 2 Patienten mit einem PCyR.

Von den 5 CP-CML-Patienten mit ungedecktem medizinischem Bedarf, die nach Imatinib-Versagen und Nilotinib-Resistenz mit Bosutinib behandelt wurden, und für die eine

Behandlung mit Dasatinib nicht in Frage kam, zeigten 4 Patienten ein Ansprechen unter einer Behandlungsdauer von mehr als 24 Wochen.

### ***Patienten mit fortgeschrittener CML***

#### *Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht*

Anhand der vorab mit dem CHMP abgestimmten Kriterien für das Bestehen eines ungedeckten medizinischen Bedarfs konnte aus der Referenzkohorte der Studie 3160A4-200 eine Subpopulation von 16 Patienten in der fortgeschrittenen Phase (5 Patienten mit CML in der akzelerierten Phase und 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise) identifiziert werden, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. 4 der 5 Patienten in der AP mit einer relevanten Behandlungsdauer von 46 bis 114 Wochen wiesen ein Ansprechen auf, einschließlich CMR (1 Patient), CCyR (2 Patienten) und MHR (1 Patient), 1 Patient, der noch in Behandlung ist. Von den 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise blieben 3 Patienten mehr als 24 Wochen in Behandlung und zeigten ein relevantes Ansprechen (2 Patienten mit CCyR und 1 Patient mit gutem hämatologischen Ansprechen (MHR) und einer Behandlungsdauer von 46 bis 118 Wochen sowie mit 1 Patient, der noch in Behandlung ist).

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie (nur Imatinib als TKI-Vortherapie)***

##### *Referenzpopulation*

Zu Studienbeginn waren die Werte der Patienten aus der Kohorte CP-CML (Zweitlinien) vergleichbar mit den US-amerikanischen Normwerten. Das „körperliche Wohlempfinden“ war kaum beeinträchtigt. Während der Behandlung verschlechterte sich zu Woche 4 das FWB und PWB signifikant aufgrund der Nebenwirkungen der Behandlung, die in der Regel zu einem frühen Behandlungszeitpunkt auftraten, jedoch als gut handhabbar und reversibel eingeschätzt wurden. Das Ausmaß der Verschlechterung konnte nicht als klinisch relevant betrachtet werden. Die Subskalen PWB, EWB, LEUS und die Summenskalen hingegen verbesserten sich im Studienverlauf. In der Gruppe der Imatinib-intoleranten Patienten zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung nach 36 und 48 Wochen. Angesichts der geringfügigen Beeinträchtigung zu Studienbeginn sind die beobachteten Verbesserungen als bedeutend einzuschätzen. Sie reflektieren die positive Einstellung der Patienten über ihre Erkrankung und die Verbesserung in der Symptomatik.

Auch die Beurteilung der Lebensqualität anhand des generischen EQ-5D Instruments zeigte eine Verbesserung des gesamten Gesundheitszustandes der Zweitlinie-Patienten unter Bosutinib-Therapie. Sowohl Imatinib-resistente Patienten erlebten eine signifikante Verbesserung ihres Gesundheitszustandes, beginnend ab Woche 8 ( $p < 0,05$ ) über alle folgenden Visiten ( $p < 0,001$ ), wie auch Imatinib-intolerante Patienten, beginnend ab Woche 24 ( $p < 0,001$ ). Die Verbesserungen hielten jeweils über die Zeit an.

***Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie******Referenzpopulation***

Die Verbesserungen in der LEUS waren in der Gruppe der Dasatinib-intoleranten Patienten zur Woche 12 und 24 signifikant (1-seitig  $p < 0.01$ ), und in der Gruppe der Nilotinib-resistenten Patienten zu Woche 4 und 8 (1-seitig  $p < 0.05$ ).

Auch die Verlaufsdarstellung der mittleren Veränderung des EQ-5D Scores bildete die Verbesserungen des Gesundheitszustands innerhalb der Gruppe der Patienten in den fortgeschrittenen Phasen ab.

***Patienten mit fortgeschrittener CML******Referenzpopulation***

In der Gruppe der Patienten in der AP der CML zeigte sich eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung der Leukämie-Symptomatik gemessen anhand der FACT-Leu Skala zu Woche 12 und 24. In der Gruppe der CML-Patienten in der BK waren statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserungen zu Woche 4, 8, 12, 24 und 36 zu beobachten.

Auch die Verlaufsdarstellung der mittleren Veränderung des EQ-5D Scores bildete die Verbesserungen des Gesundheitszustands innerhalb der Gruppe der Patienten in den fortgeschrittenen Phasen ab.

***Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht***

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden für die Subpopulation der Patienten, für die eine Versorgungslücke besteht, im Zulassungsprozess von den Rapporturen keine Daten angefordert und somit auch nicht ausgewertet.

**Daten zur Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use**

Insgesamt konnten auf der Basis der Berichte der Patienten, die Bosutinib im Sinne des Compassionate Use erhalten hatten, 16 Patienten identifiziert werden, für die es neben Bosutinib keine alternative TKI-Behandlungsoption gab, d. h. dass alle TKI-Behandlungsoptionen bereits ausgeschöpft wurden bzw. medizinisch nicht indiziert waren. Die Behandlung mit Bosutinib zeigte bei diesen Patienten mit erhöhtem medizinischem Bedarf einen klinisch relevanten Nutzen bei einer allgemein guten Verträglichkeit. Alle 16 Patienten waren mit Imatinib vorbehandelt und 15 der 16 Patienten hatten zudem sowohl Dasatinib als auch Nilotinib erhalten.

Der Großteil der 16 Patienten erreichte ein klinisch relevantes Ansprechen unter Bosutinib-Behandlung.

#### **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 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist nach 5. Kapitel § 12 Nr. 1 VerfO in Verbindung mit 5. Kapitel § 5 Abs. 4 VerfO und § 5 Abs. 6 nicht notwendig.

Dennoch sollen einige Bemerkungen zur Aussagesicherheit der erbrachten Nachweise gemacht werden:

##### **Kongruenz zwischen Zulassungspopulation und Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht**

Die bei Nutzenbewertungen oftmals kritisierte fehlende Kongruenz zwischen vorgelegten Daten (Referenzpopulation/Studienpopulation) und der Subpopulation gemäß Zulassungstext kann in der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen werden. Die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, wurde nach Beratung und Zustimmung durch den CHMP anhand spezifischer Kriterien festgelegt. Sie stimmt daher mit der Population überein, die sich für das Anwendungsgebiet entsprechend der Interpretation durch die Zulassungsbehörde ergibt. Es bestehen keinerlei Bedenken bezüglich der Direktheit der Evidenz in Bezug auf die Patientenpopulation.

##### **Studiendesign – Nicht-vergleichende Studie**

Grundsätzlich sind randomisierte kontrollierte Studien, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt werden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens einer medizinischen Intervention. Auch bei seltenen Erkrankungen werden (randomisierte) prospektiv geplante vergleichende Studien als das Design der Wahl bei Nutzenbewertungen angesehen (Windeler und Lange, 2008). Allerdings kann in kleinen oder sehr kleinen Populationen, wie in der vorliegenden Therapiesituation, die Durchführung einer vergleichenden Studie praktisch unmöglich oder unangemessen sein. In einer derartigen Situation hat die Nutzenbewertung auf Basis der bestverfügbaren Evidenz zu erfolgen. Die von Pfizer als Evidenz vorgelegte, interventionelle, nicht vergleichende Phase I/II Studie und die Analysen der Subpopulation, die den Zulassungsstatus abbildet, sind die bestverfügbare Evidenz in einer Therapiesituation, in der die anderen TKI-Therapieoptionen ausgeschöpft sind, und die Wahl einer adäquaten Kontrollgruppe nicht möglich ist. Die Durchführung einer randomisierten Studie für die hier betrachtete Patientenpopulation, die eine nicht-medikamentöse Kontrollgruppe (Stammzelltransplantation) beinhalten müsste, ist aus logistischen und ethischen Gesichtspunkten nicht durchführbar. Eine von der EMA im Rahmen des

Zulassungsverfahrens verlangte zusätzliche Studie wird, in Absprache mit der Behörde, ebenfalls eine nicht vergleichende Studie sein.

#### *Interne Validität der Studie*

Aufgrund der in der Indikation CML weitgehend standardisierten Kriterien zur Diagnose und Klassifizierung der Erkrankung sowie der standardisierten Kriterien für ein Therapieansprechen sind die anerkannten Endpunkte molekulares, zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen als valide zu sehen. Als sogenannte „harte“ Endpunkte sind sie trotz der fehlenden Verblindung valide messbar. Gleiches gilt für die Endpunkte Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben. 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.

#### *Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use*

Bei Daten aus Patientenberichten bei der Abgabe von Bosutinib im Sinne des „Compassionate Use“ ist ebenfalls von einem hohen Verzerrungspotential auszugehen. Verzerrungen sind aufgrund der selektiven Patientenstruktur, des möglicherweise selektiven Rücklaufs von Erhebungsbögen, sowie aufgrund der im Vergleich zu Interventionsstudien und Beobachtungsstudien wenig strukturierten Datenerfassung nicht auszuschließen. Pfizer wies in Beratungsgesprächen den CHMP auf diese Limitationen hin (Pfizer Ltd, 2012a). Die Rapporture forderten dennoch im Rahmen des Zulassungsverfahrens ausdrücklich diese Daten zur Unterstützung der Evidenz für die Patientengruppen, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Wie bereits im Zulassungsverfahren, sind die Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des „Compassionate Use“ für die hier vorliegende Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens ebenfalls als unterstützend zu sehen. Dennoch ist zu betonen, dass aufgrund der Regularien der Abgabe von Arzneimitteln im Sinne des Compassionate Use die Patienten, die das Arzneimittel in diesem Rahmen erhalten, dieselben Charakteristika wie die Subpopulation der Patienten erfüllen, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, und zwar dahingehend, dass sie nach TKI-Versagen nur noch begrenzte bzw. keine Behandlungsoption haben. Die unterstützende Darstellung der Ergebnisse dieser Patienten vervollständigt somit die Evidenz, die für die zugelassene Population zur Verfügung steht und hat zudem - trotz aller Unzulänglichkeiten - eine hohe Praxisrelevanz (externe Validität).

#### **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. 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.*

Da es sich bei Bosutinib um ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung gemäß Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt, wird der Zusatznutzen einschließlich dessen Ausmaß in dem separat dafür vorgesehenen Abschnitt 4.4.4 dargestellt.

#### **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 4-103: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Nicht zutreffend*	
*Da es sich bei dem vorgelegten zu bewertenden Arzneimittel um ein <i>orphan drug</i> handelt, wird der Zusatznutzen einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in dem separat dafür vorgesehenen Abschnitt 4.4.4 dargestellt	

#### **4.4.4 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens**

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden (Abschnitt 4.3), solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Für diese Arzneimittel sind Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, im vorliegenden Abschnitt einzureichen. Dabei soll zunächst das Ausmaß des Zusatznutzens (in der Definition gemäß AM-NutzenV) begründet beschrieben werden. Unter Berücksichtigung des Ausmaßes des Zusatznutzens sollen Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, benannt werden. Weitere Abschnitte von Modul 4 können dabei nach Bedarf bearbeitet werden.

*Beschreiben Sie begründet das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung der Kategorisierung gemäß AM-NutzenV. Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. Verweisen Sie, wo notwendig, auf weitere Abschnitte von Modul 4.*

Mit der Zulassung von Bosutinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenanntes „Orphan Drug“) (Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999) gilt der Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V mit der Zulassung als belegt.

Das Ausmaß des Zusatznutzens ist nach 5. Kapitel § 5 Abs. 7 VerfO anhand der Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von 5. Kapitel § 3 Abs. 1 VerfO zu bestimmen. Bei Arzneimitteln zur Behandlung von seltenen Leidens ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie(n) zu bestimmen. Im zugelassenen Anwendungsgebiet (Therapie 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) wurde keine Vergleichsstudie durchgeführt. Die Zulassungsstudie 3160A4-200 ist eine einarmige Phase I/II Studie. Daher kann auf Grundlage der Zulassungsstudie/-n keine zweckmäßige Vergleichstherapie benannt werden. Um das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib zu bewerten, sind demnach der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten im Anwendungsgebiet und die noch verbliebenen und verfügbaren Therapieoptionen zu berücksichtigen. Pfizer sieht den Zusatznutzen von Bosutinib für Patienten im Anwendungsgebiet, für die sich die Optionen der Behandlung ihrer Erkrankung weitestgehend erschöpft haben, als erheblich an. Diese Einschätzung wird wie folgt begründet:

Die Zulassung von Bosutinib in einem speziellen Therapiesegment, in dem keiner der vorhandenen zielgerichteten medikamentösen Behandlungsoptionen zum Einsatz kommen kann, stellt bereits den patientenrelevanten medizinischen Nutzen von Bosutinib grundsätzlich

heraus. Anhand von Daten einer Subpopulation aus der Zulassungsstudie konnte der patientenrelevante Nutzen für die Patienten nachgewiesen werden, für die Bosutinib zugelassen ist. Im Kontext der diesen Patienten verbleibenden Therapieoptionen und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib offensichtlich.

Deshalb stellt Pfizer Pharma GmbH für das Orphan Drug Bosutinib einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Diese Einschätzung gründet auf

- der Möglichkeit, dass Patienten auf einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie verbleiben und somit eine möglicherweise riskante bzw. weniger wirksame und verträgliche Therapieoption umgangen werden kann;
- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit Ph+ CML in allen drei Phasen der CML, wenn die anderen TKI oder eine allo-SZT keine Option darstellen;
- dem guten und dauerhaften Ansprechen der Therapie bei Patienten in allen 3 Phasen der Erkrankung;
- den guten 2-Jahres Gesamtüberlebens- und PFS-Raten;
- der geringen Transformationsrate in die AP/BK;
- der verbesserten Lebensqualität der Patienten und einem akzeptablen Sicherheitsprofil

Unbehandelt schreitet eine CML typischerweise innerhalb von 3-5 Jahren von der CP in die AP fort (Sawyers, 1999; O'Brien et al., 2009) und innerhalb von 6-24 Monaten in die BK (Cortes, 2004; Goldman, 2008). Das mediane Überleben in der BK beträgt ohne Therapie ca. 6 Monate (Goldman, 2008). Insgesamt betrachtet beträgt die übliche Lebenserwartung für einen Patienten, der in der CP diagnostiziert wird, ohne Behandlung 4-7 Jahre.

Seit Einführung der TKIs (Imatinib (Glivec<sup>®</sup> (Novartis Europharm Limited, 2012)), Dasatinib (Sprycel<sup>®</sup> (Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2012)) und Nilotinib (Tasigna<sup>®</sup> (Novartis Europharm Limited, 2013)) konnte das Fortschreiten der Erkrankung oder das Auftreten der BK auf 1% bis 1,5% pro Jahr im Vergleich zu 20% in der Zeit vor Einführung der TKIs vermindert werden (Hehlmann, 2012). Aufgrund ihrer deutlich verbesserten Wirksamkeit und hohen Spezifität stellen TKI nun den Goldstandard in der Behandlung der Ph+ CML dar und werden uneingeschränkt in den Leitlinien empfohlen (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013).

Die Therapieoptionen für Patienten, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, sind weitgehend erschöpft (siehe Modul 3, Tabelle 3-6).

In der CP sind dies gemäß DGHO-Leitlinie bei Eignung des Patienten und Spenderverfügbarkeit die allogene Stammzelltransplantation (allo-SZT), die unspezifische Chemotherapie und experimentelle Therapien, z. B. im Rahmen klinischer Studien. Eine allo-SZT ist aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Morbidität und Mortalität und Beschränkungen hinsichtlich des Alters, der Komorbiditäten der meist älteren Patienten und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer begrenzten Anzahl von Patienten vorbehalten (Thielen et al., 2011). Als letzte Therapieoptionen mit Zulassung in Deutschland stehen ansonsten nur die biologische Therapie (Interferon alfa) und die Chemotherapie, insbesondere Hydroxyurea, zur Verfügung (Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013), jeweils mit den entsprechenden Nebenwirkungen und Limitationen (siehe Modul 3, 3.2.2).

In der AP steht als letzte Therapieoption nur eine allo-SZT bei geeigneten Patienten zur Verfügung. Patienten, die während der AP oder der BK transplantiert werden, haben dabei eine zunehmend ungünstigere Prognose (Wagner et al., 1992; Enright et al., 1996).

In der BK wird vor Transplantation eine konventionelle Chemotherapie, abgestimmt auf die immunologische Charakterisierung der Blasten (myeloische oder lymphatische BK), mit oder ohne TKI empfohlen, um die CML möglichst in eine zweite CP zu überführen und dann so schnell wie möglich eine allo-SZT durchzuführen.

### **Therapiemöglichkeiten bei Unwirksamkeit von bzw. Intoleranz gegen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib**

#### ***Stellenwert der allo-SZT***

Schon vor der Einführung der TKI als Therapieprinzip der ersten Wahl bei CML war die Bedeutung der allo-SZT deutlich geschwunden. Im Rahmen einer prospektiven Studie (Hehlmann et al., 2007) wurde ein Überlebensvorteil der medikamentösen Therapie gegenüber der allo-SZT demonstriert (die medikamentöse Therapie umfasste IFN, HU, AraC und Imatinib). Die aktuelle Leitlinie der DGHO referiert TKI-Behandlung als Therapie der Wahl. Die Zahlen der allo-SZT zur Behandlung der CML sind in Europa (Baldomero et al., 2011) und in Deutschland (Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, 2011) rückläufig. Es sei allerdings darauf hingewiesen, dass die Diskussion über die Bedeutung der allo-SZT noch keinesfalls abgeschlossen ist (Goldman et al., 2010; Radich, 2010; Saussele et al., 2010; Venepalli et al., 2010). In jedem Fall bestehen Restriktionen für eine allo-SZT: Verfügbarkeit eines Spenders, Alter und Komorbidität des Empfängers (Radich, 2010; Saussele et al., 2010).

Bei Versagen (oder Intoleranz) einer TKI-basierten Therapie in der CP sowie bei Progression der CML wird empfohlen, die Möglichkeit einer allo-SZT zu prüfen (Palandri et al., 2008; Garg et al., 2009; Radich, 2010; Saussele et al., 2010; Venepalli et al., 2010; Jabbour et al., 2011). Einige Autoren (Radich, 2010; Saussele et al., 2010) empfehlen die allo-SZT als bevorzugte therapeutische Option – allerdings argumentieren diese Autoren aber auch für eine TKI-Therapie vor allo-SZT, um die Tumorlast zu senken. Die obengenannten Restriktionen, Spenderverfügbarkeit und Patienteneignung, bestehen unverändert; d.h. die allo-SZT bleibt jüngeren Patienten ohne Kontraindikationen und mit verfügbarem Spender vorbehalten.

Palandri et al. berichten, dass nur einer von 23 Patienten in kompletter zytogenetischer Remission nach fortgeschrittener Erkrankung transplantiert werden konnte (Palandri et al., 2008).

### ***Stellenwert der medikamentösen Therapie***

Bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit verfügbarer TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib) besteht die Möglichkeit des Rückgriffs auf Interferon-alpha, Hydroxyurea oder Cytosinarabinosid. Hochdosis- und Kombinationstherapien werden im Rahmen klinischer Studien angeboten. Der Einsatz von Busulfan wird (mit Ausnahme der Konditionierung vor allo-SZT) zurückhaltend beurteilt (Thiele et al., 2000; Hochhaus und Saußeke, 2012). Allen genannten Substanzen ist gemeinsam, dass sie in früheren prospektiven Vergleichsstudien den TKI unterlegen waren.

### ***Verlauf der Erkrankung ohne Bosutinib***

#### *Krankheitsverlauf nach allo-SZT*

Die allo-SZT nach Versagen der Therapie mit verfügbaren TKI zeigt im Vergleich zur elektiven Therapie schlechtere Ergebnisse mit deutlicher Abhängigkeit vom Krankheitsstadium. Jabbour et al. berichten ein 2-Jahres-Überleben von 72% bei Patienten in der CP und von 59% bei Patienten in der AP (Jabbour et al., 2011). Die oben beschriebenen Ergebnisse einer Studie aus den 1990er Jahren werden durch neuere Ergebnisse der CML-Studie-IV und des EUTOS Registers bestätigt (Saussele et al., 2010; Saussele et al., 2011). In der CML-Studie-IV wurden Patienten gemäß definierten Kriterien randomisiert: (1) niedrige EBMT-Risikogruppe, (2) Imatinib-Versagen in der ersten CP, (3) fortgeschrittene Erkrankung; 84 Patienten erhielten Transplantationen: 56 Patienten wurden in der CP transplantiert, 37 davon nach Imatinib-Versagen, und 28 Patienten in einer fortgeschrittenen Phase der CML. Die 3-Jahres-Überlebensrate betrug bei den 56 Patienten in der CP (medianes Alter bei Diagnosestellung: 37 Jahre (16-56 Jahre)) 91,4% (mediane Nachbeobachtung: 30 Monate); die 37 Patienten davon, die in der CP nach Imatinib-Versagen transplantiert wurden (medianes Alter: 38 Jahre (21-56 Jahre)), hatten eine 3-Jahres-Überlebensrate von 94,1%. Dahingegen betrug die 3-Jahres-Überlebensrate bei den 28 Patienten (medianes Alter: 38 Jahre (18-62 Jahre)) in einer fortgeschrittenen Phase nur 58,8% (Saussele et al., 2010). Bei 91 Patienten (medianes Alter: 42 Jahre (18-65 Jahre)) des EUTOS Registers, die eine allo-SZT erhalten hatten, betrug die 2-Jahres-Überlebensrate bei Patienten in der CP 84,1% und war somit deutlich höher als bei Patienten in einer fortgeschrittenen Phase (30,4%) (Saussele et al., 2011). Transplantationen von Patienten in der BK werden nicht berichtet. Deininger et al. berichten ein 2-Jahres-Überleben von 33,7% nach Transplantation von Imatinib-Versagern in der AP oder BK (ohne Differenzierung) (Deininger et al., 2006).

Zudem ist die allo-SZT mit zahlreichen Toxizitäten und Risiken verbunden (Schmid et al., 2009). Die Konditionierungsbehandlung kann zu Organtoxizität führen, z. B. Mukositis, die durch Methotrexat zur GvHD-Prophylaxe noch verstärkt werden kann, Lungenschäden (insbesondere diffuse alveoläre Hämorrhagie, Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie und idiopathische, interstitielle Pneumonitis), Lebervenenverschlusserkrankungen

und hämorrhagische Zystitis. Als Folge der Transplantation kommen infektiologische Komplikationen, d. h. bakterielle und Pilzinfektionen (z. B. systemische Aspergillose), Pneumocystis-carinii-Pneumonie und virale Infektionen (z. B. Herpes-simplex, Humane-Zytomegalie-Virus, Influenza, Adenoviren), hinzu, die unter anderem zu lebensbedrohlichen Pneumonien, Diarrhoe oder hämorrhagischer Zystitis führen können. Die bereits oben erwähnte GvHD, die sich zwar aufgrund eines GvL-Effekts positiv auswirken kann, stellt dennoch eine Erkrankung mit akutem oder sogar chronischem Verlauf dar. Zur GvHD-Prophylaxe kommen Immunsuppressiva, z. B. Cyclosporin A in Kombination mit Mycophenolat oder Methotrexat, zum Einsatz. Hauptzielorgane der akuten GvHD sind die Haut (kleinfleckiges oder papulöses Exanthem), die Leber (Erhöhung der Cholestaseparameter) und der Darm (Diarrhoe). Nach 100 Tagen nach Transplantation (Erstmanifestation oder Bestehen einer akuten GvHD) spricht man von einer chronischen GvHD. Hauptzielorgan der chronischen GvHD ist ebenfalls die Haut, nun allerdings mit licheniformen oder sklerodermiformen Verläufen. Neben Schleimhäuten und Augen kann prinzipiell jedes Organsystem betroffen sein. Zur Behandlung der akuten und der chronischen GvHD wird zumeist Prednisolon eingesetzt. Eine therapierefraktäre akute GvHD ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Ein weiteres Risiko der allo-SZT stellt das Transplantatversagen dar, d. h. das Ausbleiben der hämatopoetischen Erholung bzw. das sekundäre Versagen der Blutbildung. Transplantatversagen wird durch Medikamentenumstellung, einer Modifikation der Immunsuppression oder durch eine Zweittransplantation behandelt. Als Spätkomplikationen der allo-SZT sind vor allem pulmonal restriktive und obstruktive Veränderungen zu nennen. Des Weiteren können unter anderem Linsentrübungen am Auge, Osteoporose bzw. Osteonekrose, neurologische Langzeitschäden, Zweitmalignome und - bei Frauen - Ovarialinsuffizienz auftreten (Schmid et al., 2009).

#### *Krankheitsverlauf bei medikamentöser Therapie*

Es liegen Daten zum Krankheitsverlauf bei Nichtansprechen auf TKI vor.

Ibrahim et al. führten einen Überlebensvergleich zwischen TKI-Nonrespondern und (historisch) Interferon-Nonrespondern durch (Ibrahim et al., 2011). Die 7-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 34,4% für die historische Vergleichsgruppe und 30,2% für TKI-Nonresponder.

Garg et al. untersuchten den Verlauf bei Patienten mit multiplem TKI-Versagen; bei 3 der 48 untersuchten Patienten war die Mutation T315I nachweisbar (Garg et al., 2009). Die Patienten-Überlebensrate (bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13 Monaten nach Therapiebeginn mit dem dritten TKI) wird mit 31% angegeben. Erwartungsgemäß erreichte keiner der 3 Patienten mit einer T315I Mutation unter dem Drittlinien-TKI ein gutes zytogenetisches Ansprechen.

Ibrahim et al. untersuchten den Krankheitsverlauf von 26 Patienten mit multiplem TKI-Versagen (Patienten mit Mutation T315I waren ausgeschlossen) (Ibrahim et al., 2010). Die 30-Monate-Überlebenswahrscheinlichkeit betrug 46,7%.

Neben ihrer eingeschränkten Wirksamkeit in der Behandlung der CML sind Chemotherapie-Regime mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen assoziiert. Die häufigsten Nebenwirkungen der einleitenden Therapie mit Interferon alfa sind Grippe-ähnliche Symptome, Fieber und Frösteln, Fatigue und Unwohlsein (Roche Pharma AG, 2012). Zwischen 4% und 30% der Patienten brechen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab (Silver et al., 1999). Unter Hydroxyurea treten häufig Knochenmarkdepression, Leukozytenmangel, Megaloblasten-Bildung, Verstopfung und Durchfall auf. Die Knochenmarkdepression ist häufig die dosislimitierende Toxizität. Die medizinisch bedeutsamste Nebenwirkung ist die dämpfende Wirkung nicht nur auf die Bluterkrankung, d. h. die Reduktion der Leukozytenzahl, sondern auch auf die gesunde Blutbildung (Myelosuppression). Diese Wirkung limitiert meist die Dosis, die gegeben werden kann. Gelegentliche oder seltene Nebenwirkung sind unter anderem Blutplättchenmangel, Blutarmut, Übelkeit und Erbrechen, Appetitlosigkeit, Erhöhung der Leberenzyme, des Bilirubin, der Harnsäure, des Harnstoffs und des Kreatinins, Haarausfall, Wasseransammlungen in der Lunge, Fieber, Atemnot, allergische Lungenbläschenentzündung und Harnverhalten. Eine wichtige Nebenwirkung ist dabei die Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blut. Dadurch kann es in Einzelfällen zur Verschlechterung der Nierenfunktion oder sogar zum Gichtanfall kommen (medac, 2008). Die in der BK vor einer allo-SZT zur Reduktion der Tumorlast mit oder ohne TKI empfohlenen Regime (myeloische BK: Hydroxyurea, Cytarabin und Anthrazykline (Hochhaus et al., 2013) bzw. Daunorubicin, Idarubicin oder Mitoxantron und Cytarabin (Büchner et al., 2012); lymphatische BK: Vincristin und Dexamethason bzw. Prednison bzw. Dexamethason und Cyclophosphamid in der Vorphase und Vincristin, Dexamethason und ein Anthrazyklin in der Induktionsphase, zusätzlich unter Umständen Asparaginase (Gökbuget et al., 2012)) wirken immunsuppressiv und bewirken daher eine erhöhte Infektionsgefahr und Fehlbildungen während einer Schwangerschaft. Neben bekannten Nebenwirkungen einer Chemotherapie (u. a. Haarausfall, Müdigkeit und Magen-Darm-Erkrankungen wie z. B. Erbrechen, Fieber und Entzündungen) leiden Patienten unter unerwünschten Ereignissen, die durch einzelne anti-leukämische Wirkstoffe hervorgerufen werden. So kann zwar die akute Kardiotoxizität der Anthrazykline durch Dosisreduktion vermindert werden, eine subklinische Kardiotoxizität bleibt aber erhalten und birgt das Risiko einer progressiven ventrikulären Fehlfunktion, Herzinsuffizienz, Arrhythmien oder plötzlichem Tod (Hudson, 2006). Im Falle der Anthrazykline Daunorubicin und Doxorubicin wurden Knochenmarkssuppression und Aplasie berichtet, wodurch schwere Infektionen und opportunistische Infektionen auftreten können. Während oder noch Jahre nach einer Anwendung von Doxorubicin können Kardiotoxizität und unter Umständen tödliche Herzinsuffizienzen auftreten (Hudson, 2006).

Die anti-leukämische Wirksamkeit und der Schutz vor einem Rezidiv im Zentralnervensystem erscheint unter Dexamethason höher als unter Prednison (Bostrom et al., 2003). Allerdings wurde Dexamethason bei Kombinationstherapien mit höheren Raten an Osteonekrose, Infektionen (Strauss et al., 2001) und Todesfällen assoziiert (Hurwitz et al., 2000).

Die Autoren betonen daher übereinstimmend die Notwendigkeit alternativer Therapien für Patienten mit mehrfachem sequenziellem Nichtansprechen auf verfügbare TKI.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass 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 nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, nur noch begrenzte Behandlungsoptionen mit zum Teil hoher Mortalität zur Verfügung stehen (Baccarani et al., 2009; Baccarani et al., 2012; Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013). Ohne Therapie haben diese Patienten keine langfristigen Überlebenschancen. Für diese Gruppe besteht somit ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Weitere Medikamente in dieser Indikation, die effektiv den medizinischen Bedarf erfüllen, der aufgrund der bei der CML auftretenden Resistenzen und verbreiteten Intoleranzen noch vorhanden ist, werden also benötigt. Bosutinib ist als ein Arzneimittel, das bei den meisten Resistenzen oder Intoleranzen von Imatinib, aber auch von Dasatinib- bzw. Nilotinib (Modul 3, Tabelle 3-8) wirksam und verträglich ist. Bosutinib ist in der Lage, diesen bestehenden medizinischen Bedarf erstmals zu decken. Es eröffnet daher die Möglichkeit, die Überlebenschancen der Patienten, bei denen eine Therapie mit Imatinib, Dasatinib und Nilotinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, erheblich zu verbessern.

### **Ansprechen auf Bosutinib**

Basierend auf den „klinischen Informationen aus der Phase-I/ II-Studie“ sahen die Assessoren die klinische Aktivität bei Patienten mit BCR-ABL-Mutationen (siehe Tabelle 4-104) als gegeben an.

Tabelle 4-104: Ansprechen auf Bosutinib in Abhängigkeit vom Typ der BCR-ABL-Mutation zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses in der auswertbaren CML-Population (chronische Phase): Vortherapie Imatinib und Dasatinib und/ oder Nilotinib (Dritt- bzw. Viertlinie)

Status der Bcr-Abl-Mutation zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung	Inzidenz zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung n (%) <sup>a</sup>	MCyR erreicht oder gehalten Resp/Eval <sup>b</sup> (%) n = 110
Bewertete Mutationen	86 (100)	32/ 82 (39,0)
keine Mutation	46 (53,5)	18/ 45 (40,0)
mindestens 1 Mutation	40 (46,5)	14/ 37 (37,8)
Dasatinib-Resistenz-Mutationen	10 (11,6)	1/ 9 (11,1)
E255K/ V	2 (2,3)	0/2
F317L	8 (9,3)	1/ 7 (14,3)
Nilotinib-Resistenz-Mutationen <sup>c</sup>	12 (14,0)	7/ 12 (58,3)
Y253H	6 (7,0)	5/ 6 (83,3)
E255K/ V	2 (2,3)	0/ 2
F359C/ V	5 (5,8)	3/ 5 (60,0)

Quelle: (Pfizer Ltd, 2013)

Abkürzungen: MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; Resp: Responder; Eval: evaluierbar (auswertbar).

Hinweis: Die Mutationen zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung wurden identifiziert, bevor der Patient die 1. Dosis der Studienmedikation erhielt.

<sup>a</sup> Der Anteil basiert auf der Anzahl Patienten mit Bewertung des Mutationsstatus zur Eingangsuntersuchung.

<sup>b</sup> Die auswertbare Population schließt Patienten mit einer validen Krankheitsbewertung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung ein.

<sup>c</sup> 1 Patient hatte mehr als eine Mutation in dieser Kategorie.

Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer malignen Erkrankung in allen 3 Stadien, in dem die betroffenen Patienten bereits extrem stark vorbehandelt und zum großen Teil therapie-refraktär sind, drückt die große Bedeutung von Bosutinib als eine weitere Therapieoption zur Behandlung der CML aus. Während die Einführung des ersten TKI Imatinib 2001 die Behandlung der Ph+ CML in der CP revolutionierte (siehe Modul 3, 3.2.1), erweitert Bosutinib 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 allo-SZT benötigen würden oder nur noch eine Chemotherapie als BSC 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 der weiteren Progression der Erkrankung, vor allem einen Aufschub im Hinblick auf die finalen Therapieoptionen allo-SZT und Chemotherapie.

Bosutinib kann bei Patienten, bei denen die anderen TKI keine Option mehr darstellen, ein Ansprechen bewirken und so entweder den Verbleib in der CP sichern oder sogar bei

Patienten in der AP und BK eine Rückbildung der Erkrankung in die CP bewirken. Die Wahrscheinlichkeit eines dauerhaften Ansprechens (CHR) lag nach 2 Jahren bei 67% bei Patienten in der AP bzw. 18,8% bei Patienten in der BK (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011).

Dies ist für den Patienten von großer Bedeutung, da eine Suche nach einem geeigneten Spender bis zu 3 Monate oder länger dauern kann, insbesondere, wenn erst in einer fortgeschrittenen Phase der CML mit der Spendersuche begonnen wird (Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland, 2013).

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

- Patienten, die für eine allo-SZT infrage kommen, haben die Wahl zwischen einer möglicherweise riskanten Therapie und einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie. Bei diesen Patienten kann der Einsatz von Bosutinib, entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie - wie er auch für die anderen TKI empfohlen wird (Hehlmann, 2012; Hochhaus et al., 2013) -, zudem wesentlich zur Reduktion der Tumorlast vor einer allo-SZT beitragen.
- Patienten, die nicht für eine allo-SZT infrage kommen und für die die Chemotherapie die einzige Option darstellt, können auf einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie verbleiben. Allen Chemotherapien ist gemeinsam, dass sie nur unspezifisch wirken, sodass die Ursache der CML nicht behandelt wird, anders als mit den 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 Chemotherapien in früheren prospektiven Vergleichsstudien den TKI unterlegen, sodass auch in späteren Therapielinien von einem Vorteil der TKI auszugehen ist.

### **Verträglichkeit von Bosutinib**

Patienten mit TKI-Therapieabbruch aufgrund von Unverträglichkeiten können wegen des spezifischen Sicherheitsprofils und der allgemein guten Verträglichkeit langfristig mit Bosutinib therapiert werden. Wie die Daten der Studie zeigen, zeigt Bosutinib bei Patienten mit Intoleranz einen gegenüber Patienten mit Resistenz für Imatinib, Dastinib, Nilotinib größeren Effekt hinsichtlich des Ansprechens und der Dauer des Ansprechens.

Der Zusatznutzen ist, insbesondere gemessen an der guten Ansprechrate und der Dauerhaftigkeit des Effektes, des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und insbesondere der geringen Rate der Transformation in die AP oder BK, in einer Population, für die sich die Behandlungsoptionen weitestgehend erschöpft haben, als erheblich im Sinne einer nachhaltigen, bisher nicht erreichten, großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens einzustufen.

*Geben Sie auf Basis des Ausmaßes des Zusatznutzens 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 4-105: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
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	erheblich

#### **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 nichtrandomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen**

*Sofern mit dem Dossier nichtrandomisierte 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. Basis der positiven Zulassungsentscheidung für Bosutinib ist eine einarmige nichtrandomisierte Studie. Die Durchführung einer randomisierten Studie in einer

Therapiesituation, in der die anderen TKI-Therapieoptionen ausgeschöpft bzw. nicht angezeigt sind, ist praktisch unmöglich oder unangemessen (siehe auch Abschnitt 4.4.1).

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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 2006<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden 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.

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 Datenquellen auf.*

Studie	Titel	Datenquellen
3160A4-200	A PHASE 1/2 STUDY OF SKI-606 IN PHILADELPHIA CHROMOSOME POSITIVE LEUKEMIAS	<p>Studienregistereintrag Clinical Trials.gov</p> <p>clinicaltrials.gov [NCT00261846] (Cortes et al., 2011; Clinicaltrials.gov NCT00261846, 2012; Khoury et al., 2012; Trask et al., 2012; Trask et al., 2013),</p> <p>Studienregistereintrag</p> <p>ICTRP [EUCTR2005-004230-40-DE, NCT00261846] (Kantarjian et al., 2011; ICTRP EUCTR2005-004230-40-DE, 2012)</p> <p>Studienbericht</p> <p>(Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)</p> <p>Clinical Overview Addendum</p> <p>(Pfizer Ltd, 2012c)</p> <p>Clinical Overview Addendum, Supportive Tables</p> <p>(Pfizer Ltd, 2012b)</p> <p>Responses to 2nd day 180 list of outstanding issues - CQ5</p> <p>(Pfizer Ltd, 2012e)</p> <p>Publikationen</p> <p>(Cortes et al., 2011; Khoury et al., 2012; Trask et al., 2012; Trask et al., 2013)</p>

#### 4.7 Referenzliste

Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie in Modul 4 angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).

- [1] Bacarani, M., Cortes, J., Pane, F., et al. 2009. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27, 6041-51.
- [2] Bacarani, M., Pileri, S., Steegmann, J. L., et al. 2012. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii72-7.
- [3] Baldomero, H., Gratwohl, M., Gratwohl, A., et al. 2011. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant*, 46, 485-501.
- [4] Bostrom, B. C., Sensel, M. R., Sather, H. N., et al. 2003. Dexamethasone versus prednisone and daily oral versus weekly intravenous mercaptopurine for patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*, 101, 3809-17.

- [5] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. 2012. Fachinformation Sprycel. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [6] Büchner, T., Niederwieser, D., Schaich, M., et al. 2012. Akute Myeloische Leukämie (AML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/aml/akute-myeloische-leuka-mie-aml.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [7] Cella, D., Jensen, S. E., Webster, K., et al. 2012. Measuring Health-Related Quality of Life in Leukemia: The Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) Questionnaire. *Value in Health*, 15, 1051-1058.
- [8] Clinicaltrials.gov NCT00261846. 2012. *Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Philadelphia Chromosome Positive Leukemias* [Online]. Adresse: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00261846> [Aufgerufen am 07.03.2013].
- [9] Cortes, J. 2004. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 18, 569-84, viii.
- [10] Cortes, J. E., Kantarjian, H. M., Brummendorf, T. H., et al. 2011. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*, 118, 4567-76.
- [11] Cortes, J. E., Gambacorti-Passerini, C., Brummendorf, T. H., et al. Assessment of Early Cytogenetic Response as a Predictor of Long-term Clinical Outcomes in a Phase 1/2 Study of Bosutinib in Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. 54th ASH Annual Meeting and Exposition, 08.-11. Dezember 2012 Atlanta, GA. American Society of Hematology, Abstract 2798.
- [12] Deininger, M., Schlemmer, M., Greinix, H., et al. 2006. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*, 91, 452-9.
- [13] Deininger, M., O'Brien, S. G., Guilhot, F., et al. 2009. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 114, Abstract 1126.
- [14] Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. 2011. Jahresbericht 2011. Verfügbar: <http://www.drst.de/download/jb2011.pdf> [Aufgerufen am 27.02.2013].
- [15] Enright, H., Davies, S. M., DeFor, T., et al. 1996. Relapse after non-T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: early transplantation, use of an unrelated donor, and chronic graft-versus-host disease are protective. *Blood*, 88, 714-20.
- [16] European Medicines Agency. 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/205/95/Rev.4). Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf) [Aufgerufen am 02.04.2013].
- [17] European Medicines Agency 2013a. Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) meeting report on the review of applications for orphan designation. February 2013 (EMA/COMP/63660/2013).
- [18] European Medicines Agency. 2013b. European Public Assessment Report: Bosutinib (Bosulif). EMEA/H/C/2373.
- [19] Gambacorti-Passerini, C., Cortes, J. E., Kim, D., et al. 2011. Bosutinib (BOS) versus imatinib (IM) in patients (pts) with chronic phase chronic myeloid leukemia (CP

- CML) in the BELA trial: 18-month follow-up. *Journal of Clinical Oncology*, 29, Abstract 6509.
- [20] Garg, R. J., Kantarjian, H., O'Brien, S., et al. 2009. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*, 114, 4361-8.
- [21] Gemeinsamer Bundesausschuss. 2008. Verfahrensordnung - zuletzt geändert am 6. Dezember 2012, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 15.01.2013 B3, in Kraft getreten am 16. Januar 2013. Verfügbar: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO\\_2012-12-06.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-667/VerfO_2012-12-06.pdf) [Aufgerufen am 03.04.2013].
- [22] Gökbüget, N., Hauswirth, A., Kneba, M., et al. 2012. Akute Lymphatische Leukämie. Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/akute-lymphatische-leukaemie/akute-lymphatische-leuka-mie.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [23] Goldman, J. M. 2008. Chronic Myeloid Leukaemia. *Medicine*, 37, 195-197.
- [24] Goldman, J. M., Majhail, N. S., Klein, J. P., et al. 2010. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 28, 1888-95.
- [25] Hanfstein, B., Muller, M. C., Hehlmann, R., et al. 2012. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K.*
- [26] Hehlmann, R., Berger, U., Pfirrmann, M., et al. 2007. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 109, 4686-92.
- [27] Hehlmann, R. 2012. How I treat CML blast crisis. *Blood*, 120, 737-47.
- [28] Hochhaus, A. & Sauße, S. 2012. Chronische Myeloische Leukämie. Ratgeber für Patienten. Verfügbar: [http://www.leukaemie-hilfe.de/broschuerenangebot.html?&no\\_cache=1&tx\\_drblob\\_pi1%5BdownloadUid%5D=78](http://www.leukaemie-hilfe.de/broschuerenangebot.html?&no_cache=1&tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=78) [Aufgerufen am 27.02.2013].
- [29] Hochhaus, A., Baerlocher, G. M., Brümmendorf, T. H., et al. 2013. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml/chronische-myeloische-leuka-mie-cml.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [30] Hudson, M. M. 2006. Late complication after leukemia therapy. In: PUI, C.-H. (Hrsg.) *Childhood Leukemias*. 2. Auflage. Aufl. Cambridge: Cambridge University Press.
- [31] Hughes, T. P., Hochhaus, A., Branford, S., et al. 2010. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*, 116, 3758-65.
- [32] Hurwitz, C. A., Silverman, L. B., Schorin, M. A., et al. 2000. Substituting dexamethasone for prednisone complicates remission induction in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*, 88, 1964-9.
- [33] Ibrahim, A. R., Paliompeis, C., Bua, M., et al. 2010. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*, 116, 5497-500.

- [34] Ibrahim, A. R., Clark, R. E., Holyoake, T. L., et al. 2011. Second-generation tyrosine kinase inhibitors improve the survival of patients with chronic myeloid leukemia in whom imatinib therapy has failed. *Haematologica*, 96, 1779-82.
- [35] ICTRP EUCTR2005-004230-40-DE. 2012. *A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias* [Online]. Adresse: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial.aspx?TrialID=EUCTR2005-004230-40-DE> [Aufgerufen am 07.03.2013].
- [36] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011a. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG Methoden Version 4 0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf) [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [37] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011b. IQWiG-Berichte: 2011 Nr. 80 - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie - Rapid Report. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf) [Aufgerufen am 02.04.2013].
- [38] International Conference on Harmonisation (ICH). 1996. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1). Verfügbar: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf) [Aufgerufen am 27.02.2013].
- [39] Jabbour, E., Cortes, J., Santos, F. P., et al. 2011. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL1 kinase domain mutations. *Blood*, 117, 3641-7.
- [40] Kantarjian, H. M., Hochhaus, A., Saglio, G., et al. 2011. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*, 12, 841-51.
- [41] Khoury, H. J., Cortes, J. E., Kantarjian, H. M., et al. 2012. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*, 119, 3403-12.
- [42] Marin, D., Ibrahim, A. R., Lucas, C., et al. 2012. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Online], 30. Verfügbar: <http://jco.ascopubs.org/content/30/3/232.full.pdf+html> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [43] medac. 2008. Syrea® 500 mg Kapsel. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 02.04.2013].
- [44] Melo, J. V. & Barnes, D. J. 2007. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nat Rev Cancer*, 7, 441-453.
- [45] Novartis Europharm Limited. 2012. Fachinformation Glivec Filmtabletten. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [46] Novartis Europharm Limited. 2013. Fachinformation Tasigna Hartkapseln. Verfügbar: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) [Aufgerufen am 26.04.2013].
- [47] O'Brien, S., Berman, E., Borghaei, H., et al. 2009. NCCN clinical practice guidelines in oncology: chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* [Online], 7.

- Verfügbar: <http://www.jnccn.org/content/7/9/984.full.pdf+html?sid=1e105d8c-6d28-49fa-9dcc-f5f40f9fcaca> [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [48] Palandri, F., Castagnetti, F., Alimena, G., et al. 2008. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica*, 94, 205-12.
- [49] Pfizer Ltd. 2012a. Company Minutes to the Clarification teleconference on the CHMP 2nd day 180 LoOIs (Date: 30 Nov 2012).
- [50] Pfizer Ltd. 2012b. Bosutinib (PF-05208763). Clinical Overview Addendum Supporting Tables.
- [51] Pfizer Ltd. 2012c. Bosutinib (PF-05208763). Clinical Overview Addendum for EU MAA.
- [52] Pfizer Ltd 2012d. Responses to 2nd day 180 list of outstanding issues - CQ4.
- [53] Pfizer Ltd 2012e. Responses to 2nd day 180 list of outstanding issues - CQ5.
- [54] Pfizer Ltd. 2013. Fachinformation Bosutinib (Stand März 2013).
- [55] Rabin, R. & de Charro, F. 2001. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*, 33, 337-343.
- [56] Radich, J. 2010. Stem cell transplant for chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Seminars in hematology*, 47, 354-61.
- [57] Roche Pharma AG. 2012. Fachinformation Roferon®-A (Interferon alfa-2a). Verfügbar: <http://www.fachinfo.de> [Aufgerufen am 03.04.2013].
- [58] Saussele, S., Lauseker, M., Gratwohl, A., et al. 2010. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood*, 115, 1880-5.
- [59] Saussele, S., Hoffmann, V., Lindörfer, D., et al. Outcome of Patients with Chronic Myeloid Leukemia After Allogeneic Stem Cell Transplantation in Europe; Data From the EUTOS for CML Registry. 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, 10.-13. Dezember 2011 2011.
- [60] Sawyers, C. L. 1999. Chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*, 340, 1330-40.
- [61] Schmid, C., Rank, A. & Kolb, H.-J. 2009. Grundlagen der hämatopetischen Stammzelltransplantation. In: TUMORZENTRUM MÜNCHEN (Hrsg.) *Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. München: W. Zuckschwerdt Verlag.
- [62] Silver, R. T., Woolf, S. H., Hehlmann, R., et al. 1999. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*, 94, 1517-36.
- [63] Strauss, A. J., Su, J. T., Dalton, V. M., et al. 2001. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 19, 3066-72.
- [64] Thiele, J., Kvasnicka, H. M., Schmitt-Graeff, A., et al. 2000. Effects of chemotherapy (busulfan-hydroxyurea) and interferon-alfa on bone marrow morphologic features in chronic myelogenous leukemia. Histochemical and morphometric study on sequential trephine biopsy specimens with special emphasis on dynamic features. *American journal of clinical pathology*, 114, 57-65.

- [65] Thielen, N., Ossenkoppele, G. J., Schuurhuis, G. J., et al. 2011. New insights into the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia: towards a path to cure. *The Netherlands journal of medicine*, 69, 430-40.
- [66] Trask, P. C., Cella, D., Besson, N., et al. 2012. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia research*, 36, 438-42.
- [67] Trask, P. C., Cella, D., Powell, C., et al. 2013. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. *Leukemia research*, 37, 9-13.
- [68] Venepalli, N., Rezvani, K., Mielke, S., et al. 2010. Role of allo-SCT for CML in 2010. *Bone Marrow Transplant*, 45, 1579-86.
- [69] Vigil, C. E., Griffiths, E. A., Wang, E. S., et al. 2011. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. *Blood reviews*, 25, 139-46.
- [70] Wagner, J. E., Zahurak, M., Piantadosi, S., et al. 1992. Bone marrow transplantation of chronic myelogenous leukemia in chronic phase: evaluation of risks and benefits. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 10, 779-89.
- [71] Webster, K., Chivington, K., Shonk, C., et al. 2002. Measuring quality of life (QOL) among patients with leukemia: The Functional Assessment of Cancer-Therapy-Leukemia (FACT-Leu). *Quality of Life Research*, 11 (7), 678.
- [72] Windeler, J. & Lange, S. 2008. Nutzenbewertung in besonderen Situationen - Seltene Erkrankungen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*, 102, 25.
- [73] Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2011. Full Clinical Study Report: a Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. Version 2.
- [74] Zentrales Knochenmarkspender-Register Deutschland. 2013. *Wie lange dauert eine Spendersuche?* [Online]. Adresse: [http://www.zkrd.de/de/informationen\\_fuer\\_patienten\\_und\\_angehoerige/wie\\_lange\\_dauert\\_eine\\_spendersuche.php](http://www.zkrd.de/de/informationen_fuer_patienten_und_angehoerige/wie_lange_dauert_eine_spendersuche.php) [Aufgerufen am 18.03.2013].

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. 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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle17] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

Nicht zutreffend.

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.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.3 beschriebene Suche in Studienregistern an, und zwar einzeln für jedes Studienregister. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. *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. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

Die Suche nach registrierten Studien mit Bosutinib zur Behandlung Erwachsener 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 anhand spezifischer Stichwörter. Die Suchen wurden über die jeweilige „Advanced Search“-Funktion der unten aufgeführten Studienregister für Abschnitt 4.3.2.3 durchgeführt.

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	http://www.clinicaltrials.gov
<b>Datum der Suche</b>	07.03.2013
<b>Suchstrategie</b>	bosutinib OR sk-606 [SEARCH TERMS]
<b>Treffer</b>	26

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
<b>Datum der Suche</b>	07.03.2013
<b>Suchstrategie</b>	(bosutinib OR sk-606) [INTERVENTION] AND All [RECRUITING STATUS]
<b>Treffer</b>	34 Einträge für 25 Studien

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit  
Ausschlussgrund**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des  
Ausschlussgrunds auf.*

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D: Liste der abgebrochenen Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die abgebrochenen Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-106 (Anhang): Studienpool, abgebrochene Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-E: Liste der laufenden Studien**

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle die laufenden Studien aus dem durch die verschiedenen Suchschritte in Abschnitt 4.3.1.1 identifizierten Studienpool.

Tabelle 4-107 (Anhang): Studienpool, laufende Studien, zu bewertendes Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Datenquellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<b>nicht-kontrolliert</b>						
Japanische Studie	nein	ja	nein	nein (Studie ist laufend)		nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Datenquelle(n) mit anzugeben.  b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor ist oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt ist.  c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

**Anhang 4-F: 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 4-108 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 4-108 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-108 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie &lt;Studienbezeichnung&gt;

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
-	<b>Titel und Zusammenfassung</b>	
1	<p>Titel</p> <p>Zusammenfassung</p>	<p><i>A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias.</i></p> <p>Einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase 1/2 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiven (PH+) Leukämien</p> <p>Der Studiensponsor ist Wyeth Pharmaceuticals Inc. – 2009 erfolgte der weltweite Zusammenschluss von Pfizer und Wyeth</p>
	<b>Einleitung</b>	
2	Hintergrund	<p>In einigen Fällen entwickeln Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (PH+) chronisch-myeloischer Leukämie eine Resistenz gegenüber verfügbaren Therapien. Tritt dieser Fall ein, verlieren Patienten ihr Ansprechen auf die Therapie oder erleben eine Progression in eine fortgeschrittene Phase der Erkrankung. Angesichts Unverträglichkeiten, Toxizität sowie Resistenzen besteht somit weiterhin ein Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen für Patienten mit rezidivierter Erkrankung.</p> <p>Die Studie 3160A4-200 ist eine aus 2 Teilen bestehende Studie zur Festlegung der maximal tolerierbaren Dosis von Bosutinib und zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei der Behandlung von Ph+Leukämien mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer Behandlung mit Imatinib.</p>
	<b>Methoden</b>	
3	Patienten (z.B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<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, in Studienzentren in Afrika, Asien, der EU, Osteuropa und Nordamerika 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"> <li>• Schriftliche Patienteneinwilligung</li> <li>• Resistenz gegenüber der Therapie mit Imatinib (<math>\geq 600</math> mg) oder Intoleranz gegenüber der Imatinib-Therapie unabhängig von der Imatinib-Dosis (bei adäquater Dauer der Imatinib Therapie)</li> <li>• ECOG Performance Status von 0 oder 1 bei Patienten in der CP bzw. bei fortgeschrittener Erkrankung 0/1/2</li> <li>• Keine antiproliferative oder antileukämische Therapie innerhalb der letzten 7 Tage vor der Behandlung mit Bosutinib</li> <li>• keine vorhandene Toxizität (Grad <math>\geq 2</math>) nach erfolgter Krebstherapie (Genesung auf Grad 0 oder 1 bzw. zum</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausgangswert; mit Ausnahme von Alopezie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mindestens 3 Monate Abstand zu einer erfolgten Stamm-Zell-Transplantation</li> <li>• Fähigkeit, Tabletten oder Kapseln täglich oral einnehmen zu können</li> <li>• Adäquate Knochenmarksfunktion (Betrifft nur Patienten in der chronischen Phase, die in der Vergangenheit resistent gegen Imatinib waren) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ absoluten Zahl neutrophiler Granulozyten &gt;1000/MM<sup>3</sup> (&gt;1x10<sup>9</sup>/L)</li> <li>○ Blutplättchen ≥100,000/mm<sup>3</sup> (&gt;100 x10<sup>9</sup>/l)</li> </ul> </li> <li>• Adäquate hepatische und renale Funktion definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Aspartat-Aminotransferase (AST)/ Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤2,5 x <i>upper limit of normal</i> (ULN) oder ≤5 x ULN (wenn der Leberbeteiligung der Leukämie zuschreibbar)</li> <li>○ Gesamt Bilirubin ≤1,5 x ULN (wenn nicht assoziiert mit Gilbert-Syndrom)</li> <li>○ Kreatinin ≤1,5 x ULN</li> </ul> </li> <li>• Alter ≥18 Jahre</li> <li>• Gebärfähige Frauen, die nicht sterilisiert sind, müssen von Beginn der Behandlung bis 30 Tage nach der letzten Behandlung mit Bosutinib eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden</li> <li>• Ein normaler INR-Wert (International Normalized Ratio), falls keine OAT (orale Anticoagulans Therapie) stattfand oder ein INR ≤3, falls eine OAT stattfand.</li> </ul> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit PH+ und Philadelphia-Chromosom negativer chronischer myeloischer Leukämie</li> <li>• Probanden mit Intoleranz gegenüber Imatinib in einer vorangegangenen Behandlung – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalations-Studie)</li> <li>• Patienten mit einer leptomeningealen Leukämie. Das zentrale Nervensystem darf seit mindestens zwei Monaten nicht betroffen sein, bei Patienten, bei denen das zentrale Nervensystem doch betroffen ist, muss eine Lumbalpunktion vor der Studieneinschluss vorgenommen werden</li> <li>• Ausschließlich extramedulläre Erkrankung</li> <li>• Andauernder Bedarf für Warfarin oder einen anderen orales gerinnungshemmendes Mittel – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalations-Studie)</li> <li>• Teil 1: Vorbehandlung mit anderen TKI außer Imatinib</li> <li>• Graft-versus-Host-Reaktion (Transplantat-Wirt-Reaktion, GVHD) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Teil 1: Vorherige GVHD</li> <li>○ Teil 2: GVHD innerhalb von 60 Tagen</li> </ul> </li> <li>• Andauernder Bedarf für Hydroxyurea oder Anagrelide – gilt allerdings nur im ersten Teil der Studie (Dosis-Eskalations-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Größere Operation innerhalb von 14 Tagen oder eine Strahlentherapie innerhalb von 7 Tagen vor der ersten Dosis</li> <li>• Andauernder medizinischer Bedarf für die Gabe eines starken CYP-3A4 – Inhibitors – gilt allerdings nur für Teil 1 der Studie (Dosis-Eskalations-Studie)</li> <li>• Vorgeschichte von medizinisch signifikanten oder unkontrollierten Herzerkrankungen wie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kongestive Herzinsuffizienz</li> <li>○ Unkontrollierte Angina oder Bluthochdruck innerhalb der letzten 3 Monate</li> <li>○ Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>○ Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmien (wie etwa ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de pointes)</li> <li>○ Diagnostizierter oder womöglich angeborener oder erworbenes Syndrom eines verlängerten QT-Intervalls</li> <li>○ Unerklärliche Synkope</li> <li>○ Vorgeschichte eines verlängerten QTc-Intervalls</li> </ul> </li> <li>• Verlängertes QTc-Intervall (&gt;0,45 Sekunden)</li> <li>• Gleichzeitige Verwendung eines Medikaments zur Verlängerung des QT-Intervalls</li> <li>• Unbehandelte Hypomagnesiämie oder Hypokaliämie wegen eines möglichen Effekts auf das QT-Intervall</li> <li>• Klinisch signifikante Magen-Darm-Erkrankungen (wie etwa Malassimilation, Kurzdarmsyndrom, Blutungen oder Grad&gt;1 Durchfall, Übelkeit oder Erbrechen, das mehr als 2 Tage andauert, trotz adäquater medizinischer Therapie) innerhalb der letzten 30 Tage vor Studienbeginn</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>• Schwerwiegende aktive Infektion oder eine medizinisch signifikante psychische Erkrankung</li> <li>• 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</li> <li>• Bekannte Vorgeschichte einer T315IBCR-Abl-Mutation (Protokoll Amendment 4, 10.Juni 2006; basierend auf der fehlenden Wirksamkeit bei diesen Patienten)</li> </ul> <p>Die Patienten wurden in Studienzentren in Afrika, Asien, der EU, Osteuropa und Nordamerika rekrutiert. Die 5 Länder mit den meisten eingeschlossenen Patienten waren: USA (147), Russland (66), Italien (53), China (43) und Deutschland (39)</p> <p>Die Studie hat eine geplante Beobachtungsdauer von 8 Jahren und läuft derzeit noch. Studienbeginn war der 18. Januar 2006. Der Zeitpunkt des Datenschnitts für den Studienbericht war der 28.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>März 2011.</p> <p><u>Gründe für Studienabbruch</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankheitsprogression</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Ungenügende oder nicht Optimale Wirksamkeit des Medikaments</li> <li>• Wunsch des Probanden</li> <li>• Wunsch des Prüfarztes</li> <li>• Tod</li> <li>• <i>Lost-to-follow-up</i></li> <li>• Protokollverletzer</li> <li>• Symptomatische Verschlechterung</li> </ul>
4	Intervention	<p><u>Dosis</u> (zu Studienbeginn)</p> <p>Teil 1: Tägliche Gabe von 400, 500 und 600mg Bosutinib</p> <p>Teil 2: Tägliche Gabe von 500mg Bosutinib (3 Patienten erhielten eine tägliche Dosis von 400mg)</p>
5	Ziele	<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 Dasitinib) aufwiesen (siehe unten).</p>
6	Zielkriterien (z.B. Methoden zur Datengewinnung)	<p><u>Teil 1 – Dosis Eskalations Phase</u></p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Festlegung einer maximal tolerierbaren Dosis bei Patienten in der chronischen Phase der CML, die resistent oder refraktär gegenüber Imatinib waren</li> <li>• Bewertung pharmakokinetischer Parameter in dieser Population</li> </ul> <p>Sekundäre Ziele</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erhebung der Rate des guten zytogenetischen Ansprechens bei CML-Patienten in der CP mit verschiedene Dosierungsstärken von Bosutinib</li> </ul> <p><u>Teil 2 – Wirksamkeitsaspekte</u></p> <p>Primäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung des guten zytogenetischen Ansprechens bei Imatinib-resistenten CP-CML-Patienten, die außer Imatinib keine Exposition mit einem proto-Onkogen tyrosine-protein kinase (Src), Abelson (Abl) kinase, oder Src-Abl kinase hatten</li> <li>• Untersuchung pharmakokinetischer Parameter</li> </ul> <p>Sekundäres Ziel:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zeit bis zum und Dauer des MCyR bei Ph+ CML-Patienten in</li> </ul>

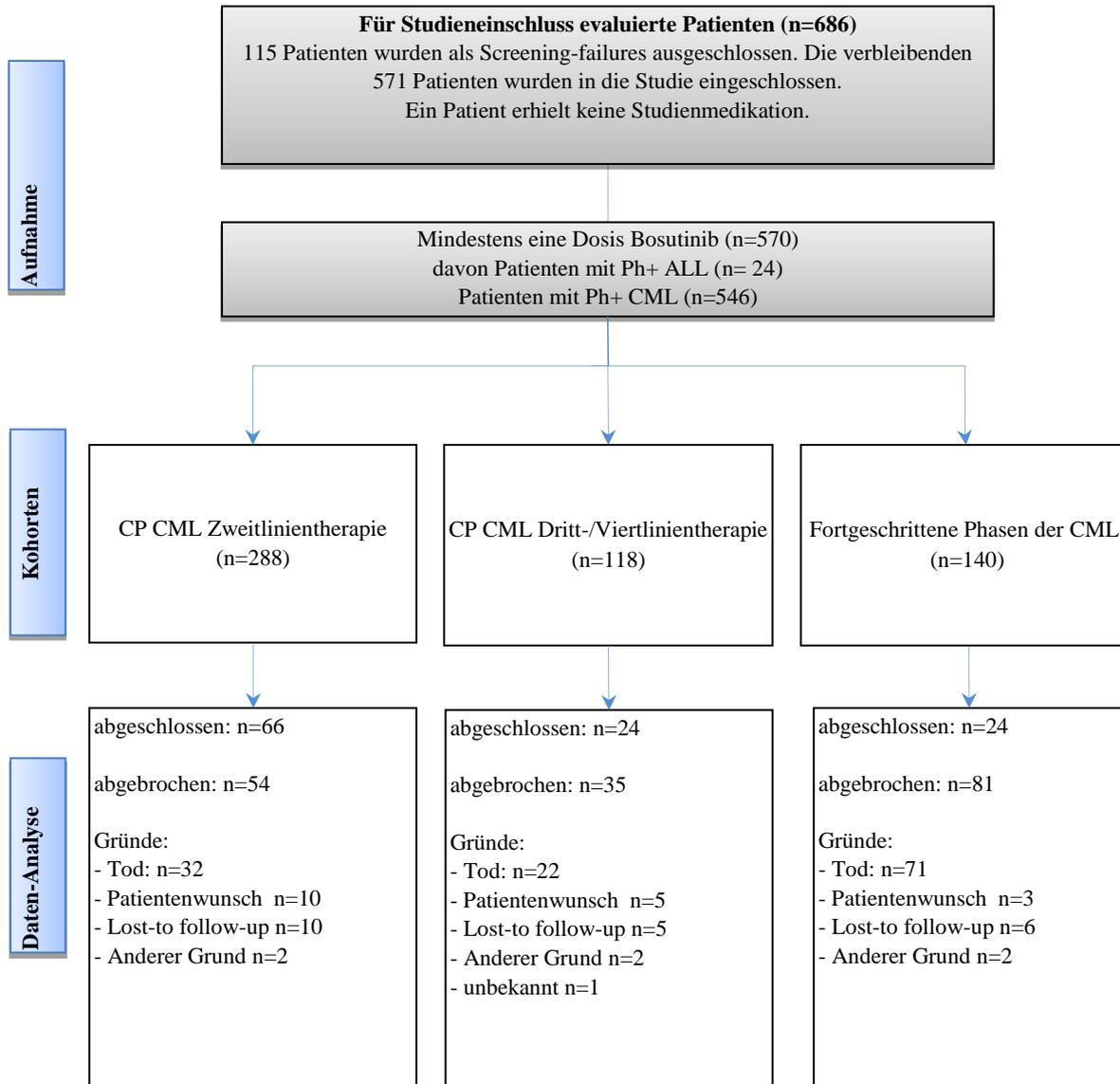
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MCyR Rate bei Imatinib-intolerante Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten</li> <li>• Zeit bis zum und Dauer des kompletten hämatologischen Ansprechens bei Imatinib-resistenten und Imatinib-intoleranten Patienten</li> <li>• MCyR Rate bei Dasatinib/Nilotinib-resistente Ph+ CML-Patienten in der CP, mit vorherigem Imatinib-Versagen</li> <li>• Gesamt- und progressionsfreies Überleben (Raten nach 1 Jahr bzw. 2 Jahren)</li> <li>• CHR bei Ph+ CML-Patienten in der AP/BK und bei Ph+ ALL-Patienten</li> <li>• OHR bei Imatinib-resistente Ph+ CML-Patienten in der AP/BK</li> <li>• Untersuchung der Langzeit-Sicherheit von Bosutinib</li> </ul> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Molekulares Ansprechen bei Ph+ CML-Patienten mit CCyR als bislang bestes Ansprechen</li> <li>• Zytogenetisches Ansprechen bei Ph+ CML-Patienten, die als bestes Ansprechen bislang nur ein CHR hatten</li> <li>• Beurteilung Patientenberichteter Outcomes (anhand von Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)</li> </ul>
7	Fallzahlbestimmung	<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: <math>H_0: p \leq 0,23</math> gegen die einseitige Alternative <math>H_1: p &gt; 0,23</math>. Der statistische Test basierte auf einem einseitigen Typ I Fehler von 0,05 und einer Power von 80% (bei <math>p=0,33</math>). 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 zugrundeliegenden Hypothese bzgl. des MCyR zum Zeitpunkt 24 Wochen <math>H_0: p \leq 0,56</math> and <math>H_1: p &gt; 0,73</math> wurde für <math>\alpha=0,05</math> und <math>\beta=0,2</math> führte zu einer Stichprobenzahl von maximal 55 Patienten mit 16 Patienten in der ersten Stufe.</p>
8	Zuordnungsmethode	Es fand keine Zuordnung zu bestimmten Gruppen statt, da es sich um eine einarmige Studie handelt. Alle Patienten erhielten Bosutinib. Die Zuordnung zu den Kohorten fand nach

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		medizinischen Gesichtspunkten statt.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt ( <i>open-label</i> )
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	<u>Kleinste Analyseeinheit</u> : Patient
11	Statistische Methoden	<p>Der Primäre Endpunkt MCyR wurde für verschiedene Kohorten mit unterschiedlichen Methoden analysiert.</p> <p>Für Patienten, die ausschließlich Imatinib als Vorbehandlung erhalten haben und resistent gegen das Medikament waren, wird zur Nullhypothese einseitig getestet, ob die Ansprechrate an Woche 24 von MCyR unter 0,23 liegt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler erster Art) wurde auf 0,05 festgesetzt, die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art (beta) auf 0,20.</p> <p>Bei Patienten mit Imatinib-Unverträglichkeit wurde ein optimaler Zweistufenplan nach Simon verwendet. Es wird die Nullhypothese, ob die Responderate an Woche 24 kleiner oder gleich 0,56 liegt, getestet, alpha=0,05 und beta= 0,2.</p> <p>Für den Endpunkt hämatologisches Gesamtansprechen (OHR) wurden ebenfalls statistische Tests durchgeführt, allerdings nur für die Patienten, die in vorangegangenen Behandlungen ausschließlich Imatinib erhalten hatten. Für alle anderen Patienten wurden nur deskriptive Analysen durchgeführt.</p> <p>Bei Patienten in der AP wurde ein Simon 2-Stufen Minimax-Design gewählt, mit Raten p1 und p0 für das OHR nach 48 Wochen von p1=61% bzw. p=43%; Die Irrtumswahrscheinlichkeit (Fehler 1. Art) wurde auf alpha= 0,05 und die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 2. Art auf beta= 0,2 festgelegt.</p> <p>Bei Patienten in BK erfolgte Design und Analyse ebenfalls nach einem Simon 2-Stufen Minimax-Design, mit Raten p1 und p0 für das OHR nach 48 Wochen von p1=48% bzw. p0=30%; auch hier galt alpha= 0,05 und beta= 0,2.</p> <p>Time-to Event Endpunkte wurden mithilfe der Kaplan-Meier-Methodik ausgewertet.</p> <p><u>Verwendete Statistik-Programme:</u> SAS, Version 9.1 (oder folgende) WinNonlin / PKS EAST, Version 5 (zur Bestimmung der Grenze der Zwischenanalysen)</p> <p><u>Auswertungspopulationen:</u> 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>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>„All treated Population“:</u> Diese Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben.</p> <p><u>„Evaluable Population“:</u> 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><u>„Per-protocol Population“:</u> Diese Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben und die darüber hinaus eine valide Krankheitsbewertung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung haben und keine größeren Protokollverletzungen begangen haben.</p> <p><u>Fehlende Daten:</u> 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>
	<b>Resultate</b>	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Patienten in Teil 1: 18</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 400 mg: 3</li> <li>• 500 mg: 3</li> <li>• 600 mg: 12</li> </ul> <p><u>Teil 1 + 2:</u> Screened Patienten: 686 Screening failures: 115 Anzahl der eingeschlossenen Patienten: 571 Anzahl der mit Bosutinib behandelten Patienten: 570 Unbehandelte Patienten: 1</p> <p><u>Aufteilung der behandelten Patienten nach Vorbehandlung/Krankheitsbild</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ausschließlich mit Imatinib bei Patienten mit CP-CML: 288</li> <li>• mit Imatinib und mindestens einem weiteren Tyrosinkinase-Inhibitor bei Patienten mit CP-CML: 118</li> <li>• mindestens mit Imatinib bei Patienten mit CML in der akzelerierten Phase: 76</li> <li>• mindestens mit Imatinib bei Patienten mit CML in der Blastenkrise: 64</li> <li>• bei Patienten mit ALL: 24</li> </ul> <p><u>Aufteilung nach Krankheitsgruppen</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zweitlinientherapie</i>: 288</li> <li>• <i>Dritt- bzw. Viertlinientherapie</i>: 118</li> <li>• <i>Fortgeschrittene Phasen</i>: 164</li> </ul> <p><u>Patientenflow:</u></p> <p><i>Chronische Phase der CML Zweitlinientherapie:</i>  Gesamt: N=288  Studie abgeschlossen: 66  Studienabbruch: 54      Tod: 32      Patientenwunsch: 10      Lost-to follow-up: 10      Anderer Grund: 2</p> <p><i>Chronische Phase der CML Dritt bzw.-Viertlinientherapie:</i>  Gesamt: N=118  Studie abgeschlossen: 24  Studienabbruch: 35      Tod: 22      Patientenwunsch: 5      Lost-to follow-up: 5      Anderer Grund: 2      Unbekannt: 1</p> <p><i>Fortgeschrittene Phasen der CML</i>  Gesamt: N=140  Studie abgeschlossen: 24  Studienabbruch: 81      Tod: 71      Patientenwunsch: 3      Lost-to follow-up: 6      Anderer Grund: 2</p>
<p><b>a: TREND Statement (<a href="http://www.cdc.gov/trendstatement/">http://www.cdc.gov/trendstatement/</a>)</b></p>		

*Stellen Sie den Patientenfluss in einem Flow-Chart je Studie dar.*



**Anhang 4-G: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

*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 4-109 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

### Grundsätzliche Hinweise zum Ausfüllen des Bewertungsbogens

Dieser 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:

- **Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.** In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- **Kriterien zur Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials.** 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 werden die Bögen studienbezogen ausgefüllt. 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.

**Studie:** 3160A4-200

### Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie 3160A4-200 (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011)	3160A4-200

**Kriterien zur Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse:**

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

**A: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine einarmige Studie

---

---

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 Anhaltspunkte 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:

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie.

---

---

### 3. Verblindung von Patienten und Behandlern

#### 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:

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert.

---

---

#### Behandler bzw. Weiterbehandler

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, den primären Behandler (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 Behandler nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert.

---

---

#### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte erhöhen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anhaltspunkten dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, ist das Verzerrungspotenzial für die anderen Endpunkte u. U. erhöht. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials 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 das Verzerrungspotenzial anderer Endpunkte nicht berührt.*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte 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. Fehlen sonstiger (endpunktübergreifender) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**B: Kriterien des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse 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: Gesamtüberleben**

**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  
Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert. Der Endpunkt gilt allerdings als harter und unverzerrt erhebbarer und auswertbarer Endpunkt

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
  - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****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

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert. Der Endpunkt gilt allerdings als objektiv erhebbarer Endpunkt

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## Endpunkt: Molekulares Ansprechen

### 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

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert. Der Endpunkt gilt allerdings als objektiv erhebbarer Endpunkt.

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppeneinteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

#### 4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

#### Endpunkt: Zytogenetisches Ansprechen

##### 5. 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

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert. Der Endpunkt gilt allerdings als objektiv erhebbarer Endpunkt.

---

## 6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren

möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

## 7. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

## 8. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Hämatologisches Ansprechen****9. 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

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert. Der Endpunkt gilt allerdings als objektiv erhebbarer Endpunkt.

---

---

**10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

**11. 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**12. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

*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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

## Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität

### 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

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert.

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT(„intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein*

*Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

Für beide Operationalisierungen dieses Endpunktes (Absolute Veränderung des Scores gemessen anhand des FACT-Leu Fragebogens und des EQ-5D Fragebogens) lagen ausschließlich *observed cases* Auswertungen vor. Aufgrund von fehlenden Beobachtungen zu späteren Untersuchungszeitpunkten, muss von der Möglichkeit einer selektiven Population zu späteren Zeitpunkten ausgegangen werden

---

### 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 Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung:

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

Da die Art der Erhebung und Auswertung für die Operationelisierungen „Gesamtrate unerwünschter Ereignisse“, „Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse“ und „Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse“ identisch war, wird die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Endpunktebene zusammenfassend gemacht

## 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

Es handelt sich um eine einarmige, d.h. nicht kontrollierte Studie. Eine Verblindung war daher nicht gefordert. Der Endpunkt wird zwar standardisiert erfasst, hängt jedoch ab von der subjektiven Einschätzung durch den Patienten

---

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

*Lost-to-follow-up-Patienten sind Patienten, bei denen die Zielkriterien nicht vollständig bis zum Studienende erhoben werden können (z. B. weil ein Patient seine Einwilligung zurückzieht). Protokollverletzer sind u. a. Patienten, die die zugeteilte Therapie nicht protokollgemäß durchlaufen (z. B. Therapieabbrecher oder –wechsler, Einnahme unerlaubter Begleitmedikationen). Zu beachten ist, dass Begriffe wie Lost-to-follow-up und Protokollverletzer in Publikationen jedoch zum Teil sehr unterschiedlich definiert sind. Des Weiteren finden sich auch Begriffe wie Drop-outs, Withdrawals etc., die in diesem Bogen möglichst zu vermeiden bzw. genau zu definieren sind. Kommen in einer Studie solche Patienten vor, ist es notwendig, dass diese ausreichend genau beschrieben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen berücksichtigt (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien) wurden. Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen bei Lost-to-follow-up-Patienten fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr*

*genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

**ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

**4. Fehlen sonstiger (endpunktspezifischer) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen**

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.

falls hoch, obligate Begründung für die Einstufung: