

Nutzenbewertung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m.
5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Bosutinib

Datum der Veröffentlichung: 1. August 2013

Inhalt

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
Hintergrund	8
Zusammenfassung der Bewertung.....	10
1. Einführung	13
2. Nutzenbewertung.....	15
2.1. Fragestellung	15
2.2. Zulassungsbegründende Studien.....	15
2.3. Liste der verwendeten Quellen.....	16
2.4. Studiencharakteristika	17
2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente.....	26
2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen	38
2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU	56
3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen	59
3.1. Design und Methodik der Studien.....	59
3.2. Endpunkte und Effekte	61
4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	68
Referenzen.....	69
Anhang.....	72

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse
- Tabelle 2: Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise
- Tabelle 3: Einteilung und Definition des Ansprechens
- Tabelle 4: Kriterien des optimalen Ansprechens oder Therapieversagens
- Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie
- Tabelle 6: Kriterien zur Auswahl der Teilpopulation der Studie 200 WW, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht
- Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in Studie 3160A4-200-WW
- Tabelle 8: Charakterisierung Studienpopulation 3160A4-200 WW
- Tabelle 9: Charakterisierung Studienpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht
- Tabelle 10: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen
- Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität
- Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität
- Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Lebensqualität
- Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität
- Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität
- Tabelle 16: Therapieansprechen für Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, die in Zweilinientherapie mit Bosutinib behandelt wurden getrennt nach Imatinib-Resistenz oder Imatinib-Intoleranz als Grund für das Versagen von Imatinib
- Tabelle 17: 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)
- Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE und Exposition
- Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach MedDRA für die Subpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht
- Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach MedDRA

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der in der Zulassung von Bosutinib betrachteten Patientengruppen aus der Studie 3160A4-200-WW

Abkürzungsverzeichnis

ABL, abl	Abelson (ABL: Protein; abl: Gen)
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AP	Akzelerierte Phase
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BCR, bcr	Breakpoint Cluster Region (BCR: Protein; bcr: Gen)
BK	Blastenkrise
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	Komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response)
CP	Chronische Phase
CSR	Clinical Study Report
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
D	Dasatinib
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Ereignisfreies Überleben (event-free survival)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EWB	Emotionales Wohlbefinden
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System
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
FWB	und funktionelles Wohlbefinden
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HTA	Health Technology Assessment

IM	Imatinib
INR	International normalized ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRIS	Phase 3 International Randomised Study at interferon and STI571
IS	Internationale Skala
KI	Konfidenzintervall
MaHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (major hematologic respons)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MID	Minimal important difference
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
mRNA	Boten-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)
N	Anzahl
NEL	Kein Nachweis einer Leukämie (No Evidence of Leukemia)
NI	Nilotinib
NIHR	National Institute for Health Research
OAT	Orale Antikoagulationstherapie
OHR	Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
Ph+ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physisches Wohlbefinden
RCT	Randomized Controlled Trial
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse-Transcriptase-Polymerase-Chain-Reaction)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch

SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SWB	Soziales/familiäres Wohlbefinden
SZT	Stammzelltransplantation
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung

Hintergrund

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. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Bosutinib in seiner Sitzung am 23. Juli 2013 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 30. April 2013 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung
- Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. August 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

Zusammenfassung der Bewertung

Zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Bosutinib ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP), akzelebrierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die zulassungsbegründende und vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) zur Bestimmung des Zusatznutzens von Bosutinib vorgelegte Studie 3160A4-200-WW ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib. Die Zulassungspopulation von Bosutinib wurde auf Vorschlag des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) aus einer Teilpopulation der Studie 3160A4-200-WW, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, gebildet. Bei diesen Patienten hatte Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt, und die jeweils übrigen zugelassenen TKI wurden nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen. Der pU unterschied Gruppen mit Intoleranz oder Resistenz gegen die vorangegangene TKI-Therapie und hinsichtlich der Therapielinie und Phase der CML.

Die Resultate aus der für die Bewertung herangezogenen Zulassungsstudie 3160A4-200-WW für die Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke sowie für die Gesamtpopulation werden in Tabelle 1 zusammengefasst. Für alle dargestellten Nutzenendpunkte wird aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung, der geringen Fallzahl der Subpopulation sowie der teilweise fehlenden Endpunktdarstellung für die Subpopulation von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen.

Tabelle 1: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse

	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
3160A4-200-WW	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
Gesamtüberleben						
Ereignisse N (%), verstorbene	34 (12)	6 (40)	22 (19)	5 (24)	AP 29 (38) BK 42 (66)	AP 3 (60) BK 9 (82)
Rate Gesamtüberleben nach 2 Jahren	91	k.A.	83	k.A.	AK 66 BK 35	k.A.
Krankheitsprogression						
Ereignisse N (%) Krankheitsprogression	47 (16)	k.A.	25 (21)	k.A.	AP 33 (43) BK 45 (70)	k.A.

	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
Transformation in die AP oder BK	11 (4)	k.A.	(N=117) 5 (4)	k.A.	AP (N=63) 4 (6) BK NA	k.A.
Kumulatives gutes molekulares Ansprechen¹⁾						
Ereignisse N (%) MMR	69 (35)	4 (27)	16 (15)	3 (14)	k.A.	k.A.
Davon CMR	55 (28)	3 (20)	12 (11)	2 (10)	k.A.	AP 1
Kumulatives gutes zytogenetisches Ansprechen¹⁾						
Ereignisse N (%) MCyR	157 (59)	5 (33) ²⁾	45 (41)	6 (29) ²⁾	k.A.	AP 2 (40) ³⁾ BK 2 (18)
Davon CCyR	128 (48)	4 (27) ²⁾	35 (32)	4 (19) ²⁾	k.A.	AP 2 (40) ³⁾ BK 2 (18)
Kumulatives komplettes hämatologisches Ansprechen¹⁾						
Ereignisse N (%) CHR	244 (85)	⁴⁾	85 (73)	7 (33) ⁴⁾	AP 24 (35) BK 9 (15)	k.A. ⁴⁾
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate UE N (%)	287 (100)	15 (100)	118 (100)	21 (100)	AP 76 (100) BK 63 (98)	AP 5 (100) BK 11 (100)
Gesamtrate SUE N (%)	103 (36)	6 (40)	35 (30)	10 (48)	AP 41 (54) BK 32 (50)	AP 4 (80) BK 8 (73)
Studienabbruch aufgrund UE N (%)	58 (20)	4 (27)	25 (21)	5 (24)	AP 18 (24) BK 4 (6)	AP 1 (20) BK 3 (27)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	139 (48)	6 (40)	58 (49)	9 (43)	AP 56 (74) BK 35 (55)	AP 4 (80) BK 6 (55)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	267 (93)	13 (87)	111 (94)	21 (100)	AP 72 (95) BK 53 (83)	AP 5 (100) BK 9 (82)

Abkürzungen: AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise, CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen, CML: Chronische myeloische Leukämie, CHR: komplette hämatologische Remission, CMR: komplette molekulare Remission, CP: chronische Phase, MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen, MMR: gutes molekulares Ansprechen, N: Anzahl, SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, UE: unerwünschte Ereignisse

¹⁾ Das kumulative Ansprechen ist definiert als ein Ansprechen zu irgendeinem Zeitpunkt unter der Behandlung mit Bosutinib. Ansprecher sind definiert als Patienten, die ein Ansprechen unter der Therapie erreichen oder aufrechterhalten konnten.

²⁾ Die Daten für die Subpopulation liegen nur für das beste erreichte Ansprechen vor. Vier weitere Patienten erreichten ein tieferes Ansprechen als CCyR, also etwa ein CMR oder MMR. Diese Patienten werden hier nicht zu den Ansprechern im Sinne des MCyR gezählt, da das Erreichen eines MMR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines MCyR oder CCyR bedingt. Daher werden die Ergebnisse für die Subpopulation hier vermutlich unterschätzt.

³⁾ Die Daten für die Subpopulation liegen nur für das beste erreichte Ansprechen vor. Ein Patient erreichte ein CMR. Dieser Patient wird nicht als Ansprecher im Sinne des MCyR gezählt, da das Erreichen eines MMR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines MCyR oder CCyR bedingt. Daher werden die Ergebnisse für die Subpopulation hier vermutlich unterschätzt.

⁴⁾ Viele Patienten erreichten ein tieferes Ansprechen als CHR, also etwa MMR oder MCyR. Diese Patienten gehen nicht in die Berechnung des CHR ein, da das Erreichen eines MMR oder MCyR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines CHR bedingt. Daher werden die Ergebnisse für die Subpopulation hier vermutlich unterschätzt.

Neun der 15 Patienten der CP-CML Zweitlinien in der Subgruppe, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, erreichten ein Ansprechen unter Bosutinib, das entweder einem MCyR entsprach oder – im Sinne eines tieferen Ansprechens – einem CCyR (n=4), MMR (n=1) oder CMR (n=3). 1 Patient erreichte ein PCyR. Von den 21 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 CMR, 1 Patient mit MMR, 4 Patienten mit CCyR und 2 Patienten mit PCyR). In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, wiesen 4 von 5 Patienten in der AP ein Ansprechen auf, einschließlich CMR (1 Patient), CCyR (2 Patienten) und MHR (1 Patient). Von den 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise blieben 3 Patienten mehr als 24 Wochen in Behandlung und wiesen ein Ansprechen auf (2 Patienten mit CCyR, 1 Patient mit MHR) und einer Behandlungsdauer von 46 bis 118 Wochen.

Die Wirksamkeit von Bosutinib war bei Patienten mit Resistenz gegen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib schlechter als bei Patienten, die die vorherige Therapie aufgrund von Intoleranzen beendet hatten.

1. Einführung

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ein bis zwei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr (Hochhaus et al., 2012). Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, das mediane Alter bei Diagnosestellung liegt bei 65 Jahren (Leitner et al., 2011). Bei über 90 % der CML-Patienten liegt eine spezifische Chromosomenaberration vor, die Translokation t(9;22)(q34;q11) mit dem charakteristischen Ph-Chromosom, 22q-. Die Zulassung von Bosutinib bezieht sich auf die Patientengruppe mit der Philadelphia-Chromosom-positiv (P+) genannten Form der CML.

Die CML wird in drei Stufen unterteilt, die chronische Phase (CP), die akzelerierte Phase (AP) und die Blastenkrise (BK). Erkannt wird die CML in der Regel in der chronischen Phase, meist als Zufallsbefund, da hier klinische Symptome häufig fehlen (Leitner et al., 2011). Treten klinische Symptome in der CP auf, sind dies vor allem Splenomegalie und Anämie und in Folge davon Abgeschlagenheit, Schwäche, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden (Hochhaus et al., 2012). Unbehandelt bzw. bei Vorliegen eines Therapieversagens kommt es nach drei bis fünf Jahren zur Progression in die AP und BK (Sawyers, 1999). Die AP ist eine Übergangsphase zur BK und ist gekennzeichnet durch ein schlechteres subjektives Allgemeinbefinden des Patienten, zunehmende Leukozytose, Anämie, Thrombozytopenie und Milzschwellung. Die Blastenkrise tritt relativ plötzlich nach der AP oder auch direkt aus der chronischen Phase heraus auf. In der Blastenkrise ändert die Erkrankung ihren Charakter von einem chronischen, eher langsamen Verlauf zu einem Verlauf, der dem einer akuten Leukämie entspricht. Die AP und die BK gehen mit deutlich schlechteren Prognosen für die Patienten einher.

Tabelle 2: Kriterien der akzelerierten Phase und der Blastenkrise (Hochhaus et al., 2013)

Kriterien der akzelerierten Phase
<ol style="list-style-type: none"> 1. 15 - 29 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder 2. Blasten plus Promyelozyten im Blut oder Knochenmark > 30 % (mit < 30 % Blasten) oder 3. > 20 % Basophile in Blut oder Knochenmark oder 4. Therapie-unabhängige Thrombozytopenie < 100.000/µl oder 5. neue entstandene klonale Evolution oder 6. progrediente Fibrose des Knochenmarks oder 7. progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf Therapie nicht ansprechen
Kriterien der Blastenkrise
<ol style="list-style-type: none"> 1. > 30 % Blasten in Blut oder Knochenmark oder 2. Nachweis extramedullärer Blasten

Seit der Veröffentlichung der IRIS-Studie (Phase 3 International Randomised Study at interferon and STI571) 2001 hat die Behandlung mit Imatinib die unspezifische Therapie mit Hydroxyharnstoff und Interferon alfa abgelöst. Imatinib eröffnete erstmals die Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie der CML durch die Hemmung der Tyrosinkinase. Durch den Einsatz

von Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) konnte die 5-Jahres-Überlebensrate der CML-Patienten gegenüber der Behandlung mit Interferon oder Stammzelltransplantation (SZT) erheblich verbessert werden (Leitner et al., 2011). Nach dem Erfolg von Imatinib wurden in den Folgejahren die TKI Dasatinib und Nilotinib zugelassen. Beide TKI werden in der Second-Line-Behandlung nach Imatinib-Versagen eingesetzt. Die einzige kurative Behandlung der CML ist die allogene SZT. Diese steht allerdings nicht allen Patienten zur Verfügung, da sie abhängig ist von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders, dem Alter des Patienten und der Krankheitsphase. Die allogene SZT ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die transplantationsbezogene Mortalität liegt zwischen 15 und 40 %.

Die Kriterien des Ansprechens auf eine Therapie der CML und die Definitionen des Ansprechens werden in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Einteilung und Definition des Ansprechens (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2012)

Art des Ansprechens	Tiefe des Ansprechens	Definition
Molekulares Ansprechen	Komplett (CMR)	Keine nachweisbaren BCR-ABL mRNA Transkripte in der RT-PCR in zwei aufeinanderfolgenden Blutproben
	Major (MMR)	BCR-ABL Transkripte (IS) < 0,1 %
Zytogenetisches Ansprechen	Komplett (CCyR)	keine Ph+ Metaphasen
	Partiell (PCyR)	1 - 35 % Ph+ Metaphasen
	Kein zytogenetisches Ansprechen	≥ 95 % Ph+ Metaphasen
Hämatologisches Ansprechen	Komplett (CHR)	<ul style="list-style-type: none"> • Leukozyten < 10 x 10⁹/l • Basophile < 5 % • keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild • Thrombozyten < 450 x 10⁹/l • Milz nicht tastbar

Das Ansprechen wird im Zuge der Therapie regelmäßig überwacht. Sind die in Tabelle 4 genannten Kriterien erfüllt, liegt nach Einteilung aktueller Leitlinien ein optimales Ansprechen, bzw. ein Therapieversagen vor (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2012).

Tabelle 4: Kriterien des optimalen Ansprechens oder Therapieversagens.

Zeit	Optimales Ansprechen	Therapieversagen
3 Monate	Zytogenetisches Ansprechen (≤ 95 % Ph+ Metaphasen)	Kein hämatologisches Ansprechen Kein zytogenetisches Ansprechen (> 95 % Ph+ Metaphasen)
6 Monate	Mindestens PCyR (≤ 35 % Ph+ Metaphasen)	Weniger als ein minores zytogenetisches Ansprechen > 65 % Ph+ Metaphasen
12 Monate	CCyR (keine Ph+ Metaphasen)	≥ 1 % Ph+ Metaphasen
Jeder Zeitpunkt		Verlust des CHR, Verlust des CCyR, Verlust des MMR, Mutationen

2. Nutzenbewertung

2.1. Fragestellung

Bosutinib ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“ zur Behandlung der CML. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise eingeschlossen, die mit mindestens einem Tyrosinkinase-inhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

2.2. Zulassungsbegründende Studien

Pivotal (Phase-I/II-) Studie

- Studie 3160A4-200-WW (im Folgenden 200 WW): „A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias“. Einarmige, multizentrische, offene Phase-I (Dosisescalationsstudie) /-II (Wirksamkeit und Sicherheit) -Studie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit bestätigter Ph⁺ CML oder Ph⁺ akute lymphatische Leukämie (ALL) jeder Phase, die eine Imatinib-Resistenz oder Imatinib-Intoleranz aufwiesen. Primärer Endpunkt war das gute zytogenetische Ansprechen.
- Post-hoc wurde auf Anfrage der EMA aus der Referenzstudie 200 WW eine Subgruppe von Patienten definiert, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Bei diesen Patienten hatte Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt, und die jeweils übrigen zugelassenen TKI wurden nicht als angemessene Behandlungsoptionen angesehen. Diese Subgruppe entspricht der Zulassungspopulation und die Ergebnisse der Referenzpopulation aus der Studie 200 WW wurden in der Zulassung als unterstützend gesehen.

Supportive Studien und Daten

- Studie 3160A4-3000-WW (im Folgenden 3000 WW): „A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Subjects with Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia“. Überlegenheitsstudie von Bosutinib gegenüber Imatinib hinsichtlich des primären Outcomes CCyR-Rate nach einem Jahr. Diese Studie wurde vom pU nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da ausschließlich therapienaive Ph⁺ CML-Patienten eingeschlossen wurden und die Studie damit im Widerspruch zum Zulassungsstatus steht.
- Daten aus dem Compassionate Use: Die Ergebnisse der Studie 200 WW wurden ergänzt durch Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use, die von den Rapporturen im Rahmen des Zulassungsprozesses angefragt wurden. Unter

Compassionate Use ist der Einsatz noch nicht zugelassener Arzneimittel an Patienten in besonders schweren Krankheitsfällen zu verstehen, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden können.

2.3. Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Bosutinib wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu Bosutinib
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbes. Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report (CHMP 2013)
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie 3160A4-200-WW (A Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias)
- Publikationen zur Studie 3160A4-200-WW:
 - Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118 (17): 4567-76.
 - Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012; 119 (15): 3403-12.
 - Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia research* 2012; 36 (4): 438-42.

2.4. Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für Bosutinib basieren auf einer Teilpopulation der Zulassungsstudie 200 WW. Die Studie 200 WW wird in Tabelle 5 charakterisiert.

Tabelle 5: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie

Studie	3160A4-200
Design	<p>einarmig, multizentrisch, offen, Phase I/II, zweiteilig</p> <p>Teil 1: Dosisescalationsstudie (3 + 3 Design mit sukzessiven Kohorten von 3 bis 6 Patienten)</p> <p>Teil 2: Wirksamkeit und Sicherheit auf Grundlage der gewählten Phase 2 Dosierung</p>
Population	<p>Teil 1: Erwachsene mit bestätigter Ph+ CML, die resistent/refraktär gegenüber Imatinib sind (Dosierung \geq 600 mg)</p> <p>Teil 2: Erwachsene mit bestätigter Ph+ CML oder Ph+ ALL jeder Phase, die eine IM-Resistenz (Dosierung \geq 600 mg) oder IM-Intoleranz (jegliche Dosis) aufwiesen</p> <p>Es wurden separate Kohorten bezüglich Krankheitsphase und Grund für das Versagen der vorherigen Therapie (Resistenz/Intoleranz) gebildet¹⁾</p> <p>Patienten in der CP-CML, die nur mit einem TKI (Imatinib) vorbehandelt wurden (Zweitlinientherapie)</p> <p>Kohorte 1: CP-CML Zweitlinientherapie, IM-resistent</p> <p>Patienten mit Imatinib-resistenter/refraktärer CML in der CP, die mit keinem TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib</p> <p>Kohorte 2: CP-CML Zweitlinientherapie, IM-intolerant</p> <p>Patienten in der CP der CML, die mit keinem anderen TKI vorbehandelt waren außer mit Imatinib und eine Imatinib-Intoleranz aufwiesen</p> <p>Patienten in der CP der CML, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren (Dritt- bzw. Viertlinientherapie)</p> <p>Kohorte 3: CP-CML Drittlinientherapie, IM- + D-resistent</p> <p>Patienten in der CP der CML mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib-Resistenz</p> <p>Kohorte 4: CP-CML Drittlinientherapie, IM- + D-intolerant</p> <p>Patienten mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib-Intoleranz</p> <p>Kohorte 5: CP-CML Drittlinie, IM- + N-resistent</p> <p>Patienten mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Nilotinib-Resistenz</p> <p>Kohorte 6: CP-CML Dritt-/Viertlinientherapie, IM- + (NI- + D-) oder IM- + NI-intolerant (IM + NI +/- or D)</p> <p>Patienten mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib- und Nilotinib-Resistenz/Intoleranz (Viertlinie) oder mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Nilotinib-Intoleranz (Drittlinie)</p> <p>Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML (AP und BK)³⁾</p> <p>Kohorte 7: AP-CML nur IM, BK-CML nur IM, Ph+ ALL nur IM</p> <p>Patienten mit fortgeschrittener Leukämie (AP-CML, BK-CML, Ph+ ALL) mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz</p> <p>Kohorte 8: AP-CML \geq 2 TKI, BK-CML \geq 2 TKI, Ph+ ALL \geq 2 TKI</p> <p>Patienten mit fortgeschrittener Leukämie (AP-CML, BK-CML, Ph+ ALL) mit Resistenz/Intoleranz gegenüber Imatinib, Dasatinib, und/oder Nilotinib</p>

Studie	3160A4-200
Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	<p>Teil 1: Dosis Eskalation mit Startdosis von 400 mg (400 mg, 500 mg, 600 mg) tägl., oral N=18 CP: N=17 AP: N=1</p> <p>Teil 2: 500 mg Bosutinib täglich, orale Gabe mit Wasser und einer Mahlzeit N=570 (Nur CML=546, ALL=24) <u>CP-CML Zweitlinie: N=288</u> Imatinib-Resistenz (N=200) Imatinib-Intoleranz (N=88) <u>CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie: N=118</u> Imatinib NI +/-oder D²) (N=4) Imatinib- + D-resistent (N=37) Imatinib- + D-intolerant (N=50) Imatinib- + NI-resistent (N=27) <u>Fortgeschrittene Phasen: N=164 (NUR CML=140)</u> AP-CML (N=76) BK-CML (N=64) ALL (N=24)³⁾</p>
Studien- dauer	<p>Teil 1: Beobachtung jeder Kohorte über den Zeitraum von 28 Tagen, danach Einschluss der jeweils nächsten Kohorte. Studienmedikation verabreicht für jeweils 52 Wochen, vier weitere Wochen Nachbeobachtung. – Beendet –</p> <p>Teil 2: Einschluss des ersten Patienten: 18. Januar 2006. Einschluss des letzten Patienten: 20. April 2010. Die aktive Phase der Studie ist definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis von Bosutinib. Probanden, die die Behandlung abbrechen, sollen in eine 2-Jahres-Follow-up-Periode eintreten. Die individuelle Studiendauer gilt als beendet, wenn sowohl die aktive Behandlungsphase als auch die 2-Jahres-Follow-up-Phase nach der letzten Dosis von Bosutinib beendet ist. Die Evaluation der Studiauswertung war 52 Wochen nach dem Einschluss des letzten Patienten geplant und eine Auswertung 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 Gesamtüberleben (OS), zytogenetisches Ansprechen und Progressionsfreies Überleben (PFS) für die Probanden in der Dritt- bzw. Viertlinienpatienten mit CP-CML ergänzt. Die Nachbeobachtungsphase läuft weiter. Das Ende der Studie ist determiniert durch die letzte ärztliche Nachbeobachtung des letzten Patienten.</p>
Ort und Zeitraum der Durch- führung	<p>Regionen: Nord-Amerika, EU, Osteuropa, Afrika und Asien. Die 5 Länder mit den meisten eingeschlossen Patienten waren: USA (147), Russland (66), Italien (53), China (43) und Deutschland (39) weitere Länder: Argentinien, Australien, Brasilien, Chile, Finnland, Indien, Kanada, Kolumbien, Mexiko, Niederlande, Österreich, Schweden, Spanien, Südafrika, Südkorea, Ungarn, UK Zeitraum: 01/2006 – (laufend)</p>

Studie	3160A4-200
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p>Primärer Endpunkt: Gemäß SAP: Rate des guten zytogenetischen Ansprechens (MCyR) zu Woche 24 bei Imatinib-resistenten Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten (<u>CP-CML Zweitlinientherapie</u>)</p> <p>Sekundäre Endpunkte: 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 (<u>Kumulatives Ansprechen</u>) <u>Kumulative MCyR-Rate</u> (Dasatinib/Nilotinib-resistente Ph+ CML-Patienten in der CP, mit vorherigem Imatinib-Versagen) nach 24 Wochen (<u>CP-CML Dritt/Viert-linientherapie</u>) <u>Kumulative MCyR-Rate</u> (CML-Patienten in der AP/BK) nach 24 Wochen (<u>AP/BK-CML</u>) <u>Zeit bis zum und Dauer des MCyR</u> (Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten; resistent/intolerant) <u>Kumulative CHR</u> (CP-CML Zweitlinie, CP-CML Dritt/Viertlinie, AP/BK-CML) <u>OHR</u> (hämatologisches Gesamtansprechen) für Imatinib-resistente Ph+ CML-Patienten in der AP/BK Gesamt- und progressionsfreies Überleben (<u>OS, PFS</u>) Unerwünschte Ereignisse (<u>UE</u>)</p> <p>Explorative Endpunkte: Molekulares Ansprechen bei Ph+ CML-Patienten mit CCyR als bislang bestes Ansprechen Zytogenetisches Ansprechen bei Ph+ CML-Patienten, die als bestes Ansprechen bislang nur ein CHR hatten Transformation in die AP/BK Dauer des MMR (CP-CML Zweitlinientherapie), MCyR (CP-CML Dritt/Viert-linientherapie) bzw. des OHR (AP/BK-CML) Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>
Subgruppenanalysen	Im Nutzendossier wird die vom CHMP vorgeschlagene Population mit Versorgungslücke als primär der Nutzenbewertung zugrunde liegende Population berichtet.

¹⁾ Die vom pU formulierten 8 Kohorten wurden in Anlehnung an die Betrachtungen im Zulassungsverfahren zusammengefasst. Die Studienergebnisse werden im Dossier getrennt für die Kohorten 1) Patienten in der CP der CML, die mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt wurden (Zweitlinientherapie) [Kohorten 1 und 2], 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], 3) Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML (AP und BK) [Kohorten 7 und 8] präsentiert.

²⁾ 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.

³⁾ Studie 3160A4-200-WW schloss auch Patienten mit Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) ein. Diese Patienten wurden im Rahmen des Dossiers des Herstellers und in der vorliegenden Dossierbewertung nicht betrachtet, da sie außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets von Bosutinib liegen.

Die Studie 200 WW ist eine unkontrollierte Phase-I/II-Studie mit 546 Patienten in allen Phasen der CML und 24 Patienten in der ALL. Da Bosutinib ausschließlich zur Behandlung der CML zugelassen ist, wurden die 24 Patienten mit ALL weder im Dossier noch in der Dossierbewertung betrachtet. Die Patienten waren mindestens mit Imatinib vorbehandelt und wiesen eine Resistenz oder Intoleranz gegen Imatinib auf. Der pU definierte acht Studienkohorten, in denen die Krankheitsphase, die Therapielinie und die Resistenz oder Intoleranz gegenüber der

vorherigen Medikation berücksichtigt wurden. In Anlehnung an das Zulassungsverfahren wurden die acht Kohorten im Dossier in drei Kohorten zusammengefasst, 1) Patienten in der CP der CML, die mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren (Zweitlinientherapie), 2) Patienten in der CP der CML, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren (Dritt- bzw. Viertlinientherapie) und 3) Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML (AP und BK).

Die pivotale Population von Bosutinib wurde auf Vorschlag des CHMP aus einer Teilpopulation der Studie 200 WW, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, gebildet. Hintergrund dieser Entscheidung war, dass die Zulassung von Bosutinib auf die Patienten beschränkt wurde, die bereits mindestens mit Imatinib behandelt worden waren und bei denen auch eine Therapie mit den TKI der zweiten Generation nicht erfolgreich war oder die für eine Therapie mit Dasatinib und Nilotinib nicht infrage kamen. Nach Definition der EMA kamen Patienten für eine Therapie mit einem oder beiden TKI der zweiten Generation nicht infrage, wenn sie bestimmte medizinische Risikofaktoren oder eine Mutation aufwiesen, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit mit einer Resistenz einherging, oder wenn eine Intoleranz gegen die Therapie bestand. Für diese Subpopulation der Studie 200 WW bestand entsprechend des Assessmentreports des CHMP ein ungedeckter medizinischer Bedarf, da hier alle zielgerichteten Behandlungsoptionen ausgereizt waren.

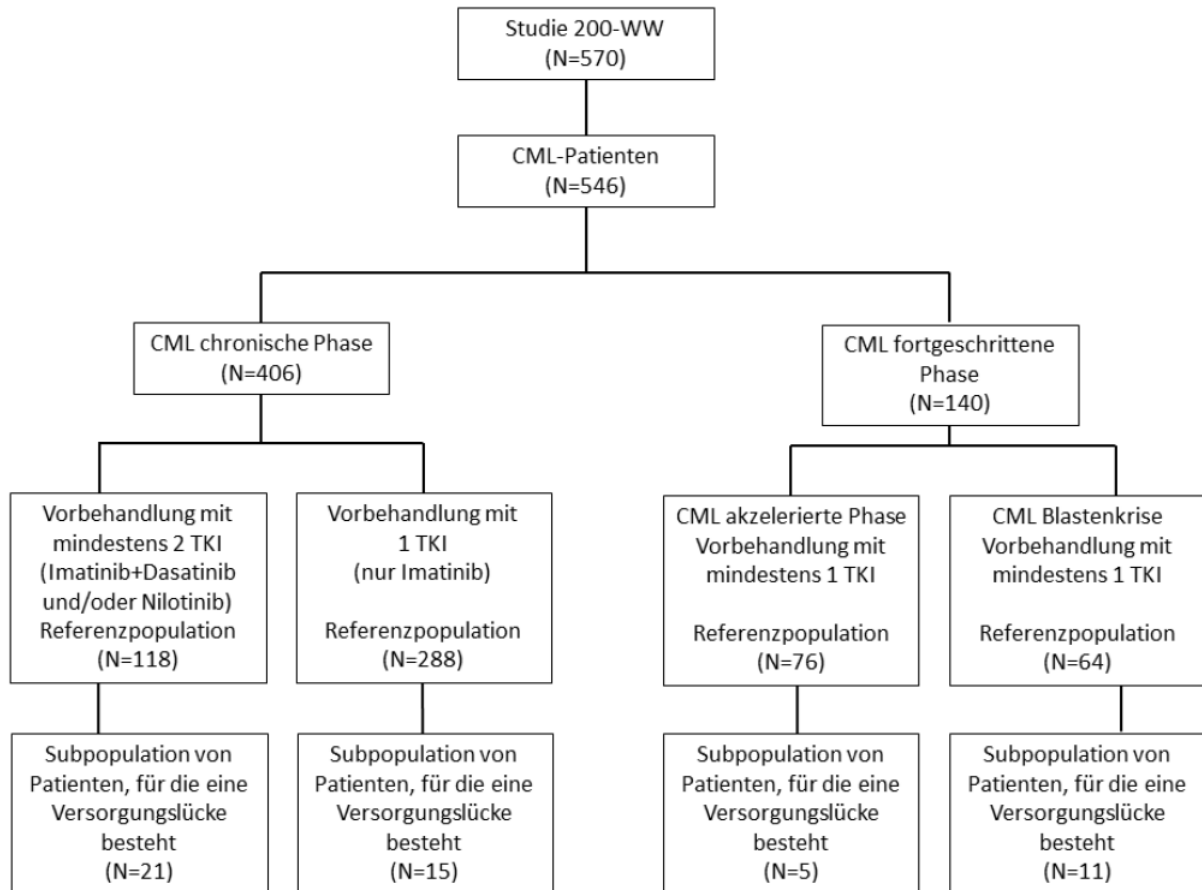
In Tabelle 6 sind die Kriterien dargestellt, die zur Auswahl der pivotalen Subpopulation führten.

Tabelle 6: Kriterien zur Auswahl der Teilpopulation der Studie 200 WW, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht

Faktoren, die gegen den Einsatz von Dasatinib/Nilotinib sprechen		
TKI	Mutation	Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz
Dasatinib	E255, F317	Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hypertonie (Grad 3 oder 4), Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Dysfunktion, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, respiratorische Erkrankung
Nilotinib	Y253, E255, F359	Koronarverschluss, Koronarstent, arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, gestörte Glukosetoleranz, Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes, Pankreatitis

Basierend auf diesen Selektionskriterien wurden 52 Patienten mit ungedecktem medizinischem Bedarf (Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand) ausgewählt. In Abbildung 1 wird die Patientenpopulation der Studie 200 WW einschließlich der Teilpopulation der Patienten mit Versorgungslücke dargestellt.

Abbildung 1: Übersicht der in der Zulassung von Bosutinib betrachteten Patientengruppen aus der Studie 3160A4-200-WW



Zusätzlich zu den Daten aus der Studie 200 WW wurden im Rahmen der Zulassung Daten von 16 aus über 130 Patienten, die vom 1. August 2012 an im Sinne des Compassionate Use mit Bosutinib behandelt wurden, berücksichtigt. Bosutinib konnte nach Patienten-Anfrage über einen Arzt und einer Prüfung durch den pU an einen namentlich genannten Patienten abgegeben werden. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurden die Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use von den Rapporturen nachgefragt. Daher forderte der pU von ca. 80 % der involvierten Ärzte Patientenberichte für Ph+ CML-Patienten an. Die restlichen 20 % der involvierten Ärzte konnten nach Angabe des pU entweder nicht erreicht werden oder hatten Patienten, deren Behandlung mit Bosutinib erst begonnen hatte. Die Rücklaufquote betrug ungefähr 25 %, so dass insgesamt 26 Patientenberichte der Zulassungsbehörde vorlagen, von denen 16 zur Beurteilung von Bosutinib berücksichtigt wurden.

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention in Studie 3160A4-200-WW

Intervention	Kontrolle
<p>Teil 1: Dosis Eskalation mit Startdosis von 400 mg (400 mg, 500 mg, 600 mg) täglich, oral</p> <p>Teil 2: 500 mg täglich, orale Gabe mit Wasser und einer Mahlzeit. 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 100 mg-Schritten bis zu einer minimalen Dosis von 300 mg angepasst werden.</p> <p>Die Probanden erhielten die Studienmedikation bis zum Auftreten einer Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität oder der Rücknahme der Einverständniserklärung.</p>	<p>Einarmige Studie, kein Kontrollarm</p>
<p><u>Erlaubte Begleitmedikation</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxyurea und Anagrelid <ul style="list-style-type: none"> ○ Teil 1: Zwischen der Gabe von Bosutinib und der letzten Dosis von Hydroxyurea oder Anagrelid mussten mindestens drei Tage liegen. Danach war eine gleichzeitige Anwendung von Hydroxyurea und Anagrelid mit Bosutinib nicht zulässig. ○ Teil 2: Hydroxyurea und Anagrelid durften in den ersten drei Wochen der Bosutinib-Behandlung oder während eines unerwünschten Ereignisses, welches eine temporäre Dosisunterbrechung erforderte, verwendet werden. • Palliative und unterstützende Behandlung gegen Krankheitssymptome oder Toxizität im Zusammenhang mit der Studienmedikation. • Behandlung von Durchfall und anderen gastrointestinalen Erkrankungen. • Behandlung mit Wachstumsfaktoren nach American Society of Clinical Oncology (ASCO) Guidelines oder Neumega. • Vorübergehende systemische Steroidtherapie für die Therapie unerwünschter Ereignisse, beschränkt auf nicht mehr als 10 Tage und < 60 mg Prednison Dosis pro Tag (oder Äquivalent). • Ergänzung für Kalium- oder Magnesium-Spiegel unterhalb der unteren Grenze des Normalwertes unter Berücksichtigung der zugrunde liegenden Nierenfunktion des Probanden. <p><u>Unerlaubte Medikationen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jede andere Leukämietherapie als das im Protokoll definierte Regime, einschließlich Spender-Lymphozyten-Infusionen (außer intrathekale Chemotherapie mit Dexamethason, Cytarabin und/oder Methotrexat in fortgeschrittenen Phasen). • CYP 3A4-Inhibitoren <ul style="list-style-type: none"> ○ Teil 1: Die Behandlung mit Medikamenten und pflanzlichen Präparaten, die als starke CYP-3A4-Inhibitoren bekannt sind, ist nicht erlaubt. ○ Teil 2: Von der Behandlung mit Medikamenten, die als starke CYP 3A4-Inhibitoren bekannt sind, wird abgeraten. Sie können aber mit Vorsicht eingesetzt werden, wenn medizinische Notwendigkeit besteht. • Andere Prüfpräparate. • Arzneimittel, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder für eine Torsades de Pointes prädisponieren. • Nur in Teil 1: Probanden, die Warfarin oder eine andere orale Antikoagulationstherapie (OAT) prophylaktisch nehmen, ohne eine bekannte Thrombose oder dokumentierte Thrombophilie oder Hypofibrinolyse, müssen Warfarin oder andere OAT mindestens eine Woche vor Beginn der Bosutinib-Therapie einstellen und ein dokumentiertes normales INR vor Beginn der Bosutinib-Therapie aufweisen. 	

Tabelle 8: Charakterisierung Studienpopulation 3160A4-200 WW

Studie	3160A4-200-WW- Gesamtpopulation			
	Patienten in der CP der CML Zweitlinien-therapie	Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie	Patienten mit fortgeschrittener CML: AP	Patienten mit fortgeschrittener CML: BK
N	288	118	76	64
Studien- abbrecher N (%) ¹⁾	Gesamt: 54 (18,8) Tod: 32 (11,1) Lost to F-u: 10 (3,5) Pat.-Wunsch: 10 (3,5) Andere: 2 (0,7)	Gesamt: 35 (29,7) Tod: 22 (18,6) Lost-to F-u 5 (4,2) Pat.-Wunsch: 5 (4,2) Andere: 3 (2,5)	Gesamt: 36 (47,4) Tod: 29 (38,2) Lost-to F-u: 4 (5,3) Pat.-Wunsch: 2 (2,6) Andere: 1 (1,3)	Gesamt: 45 (70,3) Tod: 42 (65,6) Lost-to F-u: 2 (3,1) Pat.-Wunsch: 1(1,6) Andere: 1 (1,6)
Abbruch der Einnahme von Bosutinib N (%)	Gesamt: 159 (55,2) UE: 64 (22,2) Progression: 41 (14,2) Ansprechen ²⁾ : 21 (7,3) Pat.-Wunsch: 18 (6,3) Tod: 5 (1,7) Lost to F-u: 2 (0,7) Andere: 8 (2,7)	Gesamt: 84 (71,2) UE: 24 (20,3) Progression: 20 (16,9) Ansprechen ²⁾ : 25 (21,2) Pat.-Wunsch: 3 (2,5) Tod: 4 (3,4) Lost to F-u: 2 (1,7) Andere: 6 (5,0)	Gesamt: 61 (80,3) UE: 18 (23,7) Progression: 25 (32,9) Ansprechen ²⁾ : 8 (10,5) Pat.-Wunsch: 3 (3,9) Tod: 6 (7,9) Lost to F-u: 0 Andere: 1 (3,2)	Gesamt: 61 (95,3) UE: 5 (7,8) Progression: 36 (56,3) Ansprechen ²⁾ : 6 (9,4) Pat.-Wunsch: 4 (6,3) Tod: 6 (9,4) Lost to F-u: 1 (1,6) Andere: 3 (4,8)
Beobachtungs- dauer ³⁾ (Monate), Mittelwert (SD)	26,5 (12,6)	32,9 (11,9)	26,0 (16,4)	16,2 (13,0)
Alter Mittel (SD) Median (min-max)	51,5 (15,0) 53 (18-91)	54,2 (13,0) 56 (20-79)	49,8 (14,0) 50,5 (18-83)	46,8 (16,4) 48,5 (19-82)
Alterskategorie < 65; ≥ 65 n (%)	224 (78) 64 (22)	93 (79) 25 (21)	68 (89) 8 (11)	53 (83) 11 (17)
Geschlecht (%)	W 135 (47) M 153 (53)	W 65 (55) M 53 (45)	W 34 (45) M 42 (55)	W 23 (36) M 41 (64)
Ethnizität N (%)	Asiatisch 65 (23) Schwarz 17 (6) Weiß 187 (65) Andere 19 (7)	Asiatisch 16 (14) Schwarz 6 (5) Weiß 85 (72) Andere 11 (9)	Asiatisch 20 (26) Schwarz 5 (7) Weiß 46 (61) Andere 5 (7)	Asiatisch 14 (22) Schwarz 11 (17) Weiß 38 (59) Andere 1 (2)
Zeit seit CML- Diagnose (Jahre) Median (min-max)	3,6 (0,1-15,1)	6,5 (0,6-18,3)	5,1 (1,1-22,1)	3,1 (0,4-14,5)
Dauer der IM Vortherapie (Jahre) Median (min-max)	N=284 2,2 (0,003-8,8)	N=115 2,7 (0,02-6,6)	N=73 3,0 (0,2-9,0)	N=64 1,9 (0,1-5,3)
Dauer der D Vortherapie (Jahre) Median (min-max)	-	N=72 17,7 (1,1-47,9)	N=21 6,9 (0,1-30,4)	N=16 7,9 (1,3-34,6)
Dauer der NI Vortherapie (Jahre) Median (min-max)	-	N=31 9,2 (0,8-38,9)	N=11 4,4 (0,8-34)	N=11 2,8 (0,3-25,7)

Studie	3160A4-200-WW- Gesamtpopulation			
	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie	Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie	Patienten mit fortgeschrittener CML: AP	Patienten mit fortgeschrittener CML: BK
ECOG-Performance-Status N (%)	0: 220 (77) 1: 66 (23) 2: 1 (0,3)	0: 86 (74) 1: 31 (26) 2: 0	0: 41 (54) 1: 33 (43) 2: 2 (3)	0: 22 (34) 1: 28 (44) 2: 14 (22)
Vorherige Interferon-Therapie: ja (%)	95 (33)	57 (48)	38 (50)	19 (30)
Vorherige SZT: ja (%)	8 (3)	9 (8)	7 (9)	4 (6)
IM-intolerant (%)	88 (30,5)	36 (31)	k.A.	k.A.
IM-resistent (%)	200 (69,5)	82 (69)		
Vorherige D-Therapie: ja (%)	-	90 (76)	25 (33)	23 (36)
Vorherige NI-Therapie: ja (%)	-	31 (26)	15 (20)	12 (19)

Abkürzungen: D: Dasatinib, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, F-u: Follow-up, IM: Imatinib, M: männlich, NI: Nilotinib, Pat.-Wunsch: Patientenwunsch, SD: Standardabweichung, W: weiblich

¹⁾ Die aktive Phase der Studie war definiert als der Zeitraum zwischen der ersten Dosis bis 30 Tage nach der letzten Dosis von Bosutinib. Probanden, die die Behandlung abbrachen, sollten in eine 2-Jahres-Follow-up-Periode eintreten. Die Studiendauer galt als beendet, wenn sowohl die aktive Behandlungsphase als auch die 2-Jahres-Follow-up-Phase nach der letzten Dosis von Bosutinib beendet war. Hier sind die Probanden angegeben, die die Behandlung und die weitere Teilnahme an der Studie abbrachen.

²⁾ Unzureichendes Ansprechen.

³⁾ Zeitspanne zwischen erster Dosis und letztem Kontakt oder Tod des Patienten.

In der CP-CML Zweitlinie hatten vor Bosutinib 168 von 288 Patienten Imatinib aufgrund einer Krankheitsprogression bzw. eines inadäquaten Ansprechens abgesetzt (67 %). 87 Patienten hatten Imatinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt (31 %). In der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie hatten vor Bosutinib 76 von 118 Patienten Imatinib aufgrund einer Krankheitsprogression bzw. eines inadäquaten Ansprechens abgesetzt (64 %). 36 Patienten hatten Imatinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt (31 %). In der AP-CML hatten vor Bosutinib 65 von 76 Patienten Imatinib aufgrund einer Krankheitsprogression bzw. eines inadäquaten Ansprechens abgesetzt (86 %). Neun Patienten hatten Imatinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt (12 %). In der BK-CML hatten vor Bosutinib 52 von 64 Patienten Imatinib aufgrund einer Krankheitsprogression bzw. eines inadäquaten Ansprechens abgesetzt (81 %). Zwölf Patienten hatten Imatinib aufgrund eines unerwünschten Ereignisses abgesetzt (19 %). Etwa Zweidrittel der Probanden hatten die Imatinib-Therapie aufgrund von Resistenz abgesetzt, ein Drittel aufgrund von Intoleranz.

Tabelle 9: Charakterisierung Studienpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht

Studie	3160A4-200-WW-Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke				
	Gesamt	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie	Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie	Patienten mit fortgeschrittener CML (AP)	Patienten mit fortgeschrittener CML (BK)
N	52	15	21	5	11
Abbruch der Einnahme von Bosutinib N (%)	Gesamt: 40 (76,9) UE: 14 (26,9) Progression: 12 (23,1) Ansprechen ¹⁾ : 6 (11,5) Pat.-Wunsch: 1 (1,9) Tod: 5 (9,6) Lost to F-u: 2 (3,8)	Gesamt: 10 (66,7) UE: 5 (33,3) Progression: 3(20) Ansprechen ¹⁾ : 1 (6,7) Pat.-Wunsch: 0 Tod: 1 (6,7) Lost to F-u: 0	Gesamt: 16 (76,2) UE: 5 (23,8) Progression: 3(14,3) Ansprechen ¹⁾ : 5 (23,8) Pat.-Wunsch: 0 Tod: 2 (9,5) Lost to F-u: 1(4,8)	Gesamt: 4 (80) UE: 1 (20) Progression: 1 (20) Ansprechen ¹⁾ : 0 Pat.-Wunsch: 1 (20) Tod: 1 (20) Lost to F-u: 0	Gesamt: 10 (90,9) UE: 3 (27,3) Progression: 5 (45,5) Ansprechen ¹⁾ : 0 Pat.-Wunsch: 0 Tod: 1 (9,1) Lost to F-u: 1 (9,1)
Alter Mittel (SD) Median (min-max)	57,3 (15,6) 58 (19-81)	61,5 (14,7) 65 (24-81)	58,7 (11,3) 58 (30-79)	62,4 (11,8) 66 (48-73)	46,6 (21,4) 51 (19-80)
Alterskategorie < 65; ≥ 65 n (%)	31 (60) 21 (40)	6 (40) 9 (60)	14 (67) 7 (33)	2 (40) 3 (20)	9 (82) 2 (18)
Geschlecht (%)	W 21 (40) M 31 (60)	W 5 (33) M 10 (67)	W 10 (48) M 11 (52)	W 2 (40) M 3 (60)	W 4 (36) M 7 (64)
Ethnizität N (%)	Asiatisch 4 (8) Schwarz 7 (13) Weiß 36 (69) Andere 5 (10)	Asiatisch 0 (0) Schwarz 1 (7) Weiß 12 (80) Andere 2 (13)	Asiatisch 2 (10) Schwarz 2 (10) Weiß 14 (67) Andere 3 (14)	Asiatisch 0 (0) Schwarz 0 (0) Weiß 5 (100) Andere 0 (0)	Asiatisch 2(18) Schwarz 4 (36) Weiß 5 (45) Andere 0 (0)
ECOG-Performance-Status N (%)	0: 22 (42) 1: 27 (52) 2: 3 (6)	0: 6 (40) 1: 9 (60) 2: 0 (0)	0: 13 (62) 1: 8 (38) 2: 0 (0)	0: 1 (20) 1: 4 (80) 2: 0 (0)	0: 2 (18) 1: 6 (55) 2: 3 (27)
Vorherige Interferon-Therapie: ja (%)	25 (48)	5 (33)	12 (57)	4 (80)	4 (36)
Vorherige SZT ja (%)	5 (10)	1 (7)	1 (5)	2 (40)	1 (9)
IM-intolerant IM-resistent (%)	12 (23) 40 (77)	3 (20) 12 (80)	6 (29) 15 (71)	1 (20) 4 (80)	2 (18) 9 (82)
Vorherige D-Therapie: ja (%)	21 (40)	-	16 (76)	3 (60)	2 (18)
Vorherige NI-Therapie: ja (%)	8 (15)	-	5 (24)	0 (0)	3 (27)

Abkürzungen: D: Dasatinib, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, F-u: Follow-up, IM: Imatinib, M: männlich, NI: Nilotinib, Pat.-Wunsch: Patientenwunsch, SD: Standardabweichung, W: weiblich.

Anmerkung: Zur Dauer der Vortherapie mit NI, D und IM sowie zur Zeit seit CML-Diagnose und Beobachtungsdauer sowie Studienabbruchern liegen keine Angaben vor.

¹⁾ Unzureichendes Ansprechen.

Die Probanden, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, waren im Schnitt etwas älter als die Gesamtpopulation der Studie 200 WW, vor allem in den Kohorten mit CP-CML war der Anteil an über 65-jährigen Probanden höher. Bezüglich der Vortherapie und der Intoleranz bzw. Resistenz gegen Imatinib ist die Subpopulation mit der Gesamtpopulation vergleichbar. Die Subpopulation zeigte in allen Kohorten einen etwas schlechteren ECOG-Performance Status. In der Subpopulation beendeten etwas mehr Probanden der CP-CML Zweitlinie die Einnahme von Bosutinib bis zum Datenschnitt am 28. März 2011. In den anderen Kohorten war die Häufigkeit des Abbruchs der Einnahme von Bosutinib mit der Gesamtpopulation der Studie 200 WW vergleichbar.

2.5. Endpunkte und Erhebungsinstrumente

2.5.1. In der Nutzenbewertung berücksichtigte und nicht berücksichtigte Endpunkte (und deren Datenverfügbarkeit)

In der Nutzenbewertung wurden folgende vom pU als patientenrelevant eingestuft Endpunkte berücksichtigt.

Tabelle 10: Matrix der vom pU als patientenrelevant bezeichneten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen; Datenverfügbarkeit

	Mortalität		Morbidität				
	OS	PFS	CMR/ MMR	CCyR/ MCyR	CHR/ OHR ¹⁾	HRQL	UE
Studie 3160A4-200-WW Zulassungspopulation							
CP-CML Zweitlinie	•		•	•	•		•
CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie	•		•	•	•		•
Fortgeschrittene Phasen	•		•	•	•		•
Studie 3160A4-200-WW Gesamtpopulation							
CP-CML Zweitlinie	•	•	•	•	•	•	•
CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie	•	•	•	•	•	•	•
Fortgeschrittene Phasen	•	•		•	•	•	•

Abkürzungen: CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen ; CMR: komplettes molekulares Ansprechen; HRQL: gesundheitsbezogene Lebensqualität; MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen; MMR: gutes molekulares Ansprechen; OHR: hämatologisches Gesamtansprechen; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; UE: unerwünschte Ereignisse.

¹⁾ 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.

Im klinischen Studienbericht (CSR) wurden zusätzlich Daten zum Ansprechen, PFS und OS je nach BCR-ABL-Mutationsstatus ausgewertet. Diese Endpunkte werden in der vorliegenden Auswertung nicht berücksichtigt, sind aber im Anhang in der Datenextraktion der Studie 200 WW einsehbar. Krankheitssymptome wurden vom pU nicht adressiert, was mit dem relativ symptomfreien Verlauf der CML erklärt werden kann.

2.5.2. Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Da es sich bei der Studie 200 WW um eine nicht-kontrollierte bzw. nicht-vergleichende Studie im Sinne eines Vergleichs mit einer Kontrollgruppe handelt, wurde bei der Bewertung auf eine Darstellung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene mit dem 'Risk of Bias Tool' verzichtet. Für diese Studientypen wird in der Regel keine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotenzials durchgeführt, sondern es wird generell von einem hohen Verzerrungspotenzial ausgegangen (vgl. IQWiG-Methodenpapier 4.0, S. 117 ff oder Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions 5.1.0, Chapter 13).

2.5.3. Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Laut VerfO des G-BA gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen. Zur Beurteilung der Patientenrelevanz der vorgelegten Endpunkte wurden das Dossier, die zugehörigen Studienberichte und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ferner wurden eigene Recherchen zur Validität und Patientenrelevanz der Endpunkte durchgeführt. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 11, Tabelle 12 und Tabelle 13.

Tabelle 11: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Definiert als Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. <u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU gibt an, dass die Patientenrelevanz für diesen Endpunkt prinzipiell unbestritten ist.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der <u>Verlängerung des Überlebens</u> , der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Tabelle 12: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität											
Endpunkt	Molekulares Ansprechen										
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Als Parameter für die Nutzenbewertung berichtet der pU im Dossier das kumulative gute molekulare Ansprechen (MMR). Das kumulative MMR ist definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MMR erreicht hat. Patienten, die bereits zur Eingangsuntersuchung ein MMR aufwiesen, wurden als Ansprecher betrachtet, wenn das MMR beibehalten wurde. Darüber hinaus wurden für alle Kohorten die Dauer und die Zeit bis zum Erreichen des MMR untersucht. MMR ist definiert als bcr-abl-mRNA \leq 0,1 % auf der Internationalen Skala (IS)2). Die Messung des molekularen Ansprechens erfolgt mittels RT-PCR.</p> <p>Kriterien für molekulares Ansprechen:</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>< 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der internationalen Skala (IS) ausgedrückt)</td> </tr> <tr> <td>Gutes Ansprechen</td> <td>\geq 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><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u> Der pU argumentiert, dass das Ansprechen auf die Therapie insofern patientenrelevant sei, als sein Ausmaß und Zeitpunkt Aussagen über das Gesamtüberleben und die Krankheitsprogression erlauben, das Ausbleiben oder der Verlust des Ansprechens jedoch den Zeitpunkt eines Therapiewechsels definieren. In der Erstlinienbehandlung gebe das Ausmaß des zytogenetischen und des molekularen Ansprechens bereits nach 3 oder 6 Monaten Hinweise auf das Gesamtüberleben, Krankheitsprogression und einen etwaigen Therapiewechsel.</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	\geq 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	\geq 3 log Reduktion vom Ausgangswert (Ergebnisse wurden nach der IS ausgedrückt)										
Komplettes Ansprechen	BCR-Abl nicht nachweisbar										
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Relevante Quellen aus dem Dossier und zusätzlicher Recherche:</u> Aus der Literatur kann ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 12).</p> <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Die Erhebung des Endpunkts MMR mittels RT-PCR sowie die Definition des Endpunkts als mRNA \leq 0,1 % bzw. \geq 3 log Reduktion vom Ausgangswert entsprechend der Internationalen Skala entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013; Vigil et al., 2011).</p>										
Endpunkt	Zytogenetisches Ansprechen										
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u> Als relevante Parameter für die Nutzenbewertung berichtet der pU das kumulative gute zytogenetische Ansprechen (MCyR) und das kumulative komplette zytogenetische Ansprechen (CCyR) sowie das MCyR nach 24 Wochen. Das kumulative MCyR ist definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MCyR erreicht hat. Patienten, die bereits zur Eingangsuntersu-</p>										

Morbidität															
	<p>chung ein MCyR aufwiesen, wurden laut Dossier als Ansprecher betrachtet, wenn das MCyR beibehalten wurde¹⁾. Darüber hinaus wurden für alle Kohorten die Dauer und die Zeit bis zum Erreichen des MCyR untersucht.</p> <p>Das zytogenetische Ansprechen basierte auf dem prozentualen Anteil an Ph+ Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in jeder Knochenmarkprobe. Eine FISH-Analyse (≥ 200 Zellen) konnte für zytogenetische Beurteilungen nach der Eingangsuntersuchung angewendet werden, wenn ≥ 20 Metaphasen nicht verfügbar waren.</p> <p>Kriterien für zytogenetisches Ansprechen:</p> <table border="1" data-bbox="414 649 1244 884"> <thead> <tr> <th>Zytogenetisches Ansprechen</th> <th>Anteil der Ph+ Metaphasen</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kein Ansprechen</td> <td>> 95% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td>Minimales Ansprechen</td> <td>66-95% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td>Geringes Ansprechen</td> <td>36-65% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td>Partielles Ansprechen</td> <td>1-35% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td>Komplettes Ansprechen</td> <td>0% Ph+ Metaphasen</td> </tr> <tr> <td>Gutes Ansprechen</td> <td>Komplette + Partielle Raten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Als primärer Wirksamkeitsendpunkt bei Patienten mit CP-CML, 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. Für die Nutzenbewertung zieht der pU das kumulative MCyR heran, da dies im Kontext vergleichbarer Arzneimittel für die Nutzenbewertung die geeignetste Operationalisierung des Endpunktes MCyR sei.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass das Ansprechen auf die Therapie insofern patienten-relevant sei, als sein Ausmaß und Zeitpunkt Aussagen über das Gesamtüberleben und die Krankheitsprogression erlauben, das Ausbleiben oder der Verlust des Ansprechens jedoch den Zeitpunkt eines Therapiewechsels definieren. In der Erstlinienbehandlung gebe das Ausmaß des zytogenetischen und des molekularen Ansprechens bereits nach 3 oder 6 Monaten Hinweise auf das Gesamtüberleben, Krankheitsprogression und einen etwaigen Therapiewechsel. Der pU führt die Studien von Hughes et al. (2010) und Hanfstein et al. (2012) als relevante Quellenangabe für die Eignung der Endpunkte zum Ansprechen an (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 12).</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														
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Ergebnisse aus Quellen aus dem Dossier und zusätzlicher Recherche:</u></p> <p>Aus der Literatur kann ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines zytogenetischen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 12).</p> <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Erhebung des Endpunkts zytogenetisches Ansprechen mittels der Erhebung des prozentualen Anteils an Ph+ Metaphasen unter mindestens 20 untersuchten Metaphasen in jeder Knochenmarkprobe sowie die Definition des Endpunktes MCyR als < 35 % Metaphasen und CCyR als 0 % Metaphasen entspricht der Definition aus aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013; Vigil et al., 2011).</p> <p>Der pU beschreibt die Operationalisierung des Endpunktes als kumulativer Endpunkt, und nicht (wie im SAP definiert) als MCyR nach 24 Wochen, als überlegen, da dies im Kontext vergleichbarer Arzneimittel für die Nutzenbewertung die geeignetste Darstellung des Endpunktes sei. Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Studien zu Imatinib, Dasatinib und Nilotinib haben das zeitpunkt-</p>														

Morbidität	
	abhängige Erreichen der Remission beschrieben. Darüber hinaus wird in Leitlinien für die Erst- und Zweitlinientherapie ein geringeres Ansprechen als MCyR nach 6 Monaten als unzureichend definiert und nach 12 Monaten sogar als Therapieversagen (Leitner et al., 2011; Hochhaus et al., 2012; NCCN, 2013; Baccarani et al., 2009). Aufgrund der Zulassung von Bosutinib kommt bei nicht-Erreichen des frühen zytogenetischen Ansprechens kein anderes TKI infrage, so dass die Behandlung mit Bosutinib möglicherweise fortgesetzt wird, wenn ein solches Ansprechen ausbleibt. Dennoch besitzt das frühe zytogenetische Ansprechen einen prädiktiven Wert für die Transformation in fortgeschrittenen Erkrankungsphasen (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 12).
Endpunkt	Hämatologisches Ansprechen
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Für die Nutzenbewertung führt der pU im Dossier die hämatologischen Endpunkte kumulatives komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) für die Patienten in der chronischen Phase und kumulatives hämatologisches Gesamtansprechen (OHR) für Patienten in den fortgeschrittenen Phasen auf. Darüber hinaus wurden für alle Kohorten die Dauer und die Zeit bis zum Erreichen des kompletten hämatologischen Ansprechens untersucht.</p> <p>Das kumulative CHR ist definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein CHR erreicht hat. Patienten, die bereits zur Eingangsuntersuchung ein CHR aufwiesen, wurden als Ansprecher betrachtet, wenn das CHR beibehalten wurde.</p> <p>Das hämatologische Ansprechen wurde über die Untersuchung des peripheren Blutes und die klinische Beurteilung der extramedullären Erkrankung erfasst.</p> <p>Kriterien für komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) – alle Kriterien müssen erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert, • Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich $100.000/\text{mm}^3$ (nur für fortgeschrittene Erkrankung) und kleiner als $450.000/\text{mm}^3$, • absolute Neutrophilenzahl (ANZ) größer als oder gleich $1,0 \times 10^9/\text{l}$, • $\leq 5\%$ Knochenmarksblasten (nur in der fortgeschrittenen Phase), • keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, • weniger als 5% Myelozyten und Metamyelozyten im Blut, • weniger als 20% Basophile im peripheren Blut und • keine extramedulläre Beteiligung (eingeschlossen Hepatomegalie oder Milzvergrößerung). <p>Hämatologisches Gesamtansprechen (OHR) = gutes hämatologisches Ansprechen (komplettes hämatologisches Ansprechen + kein Nachweis einer Leukämie) oder Rückbildung zur chronischen Phase.</p> <p>Kriterien für keinen Nachweis einer Leukämie (NEL):</p> <ul style="list-style-type: none"> • $\leq 5\%$ Knochenmarksblasten (nur in der fortgeschrittenen Phase), • keine Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, • weniger als 5% Myelozyten und Metamyelozyten im Blut, • Leukozytenzahl kleiner als oder gleich dem oberen Normalwert, • $450 \times 10^9/\text{l} > \text{Zahl der Blutplättchen} \geq 20 \times 10^9/\text{l}$, • absolute Neutrophilenzahl (ANZ) größer als oder gleich $0,5 \times 10^9/\text{l}$, • weniger als 20% Basophile im Blut, • keine extramedulläre Beteiligung (eingeschlossen Hepatomegalie oder Milzvergrößerung).

Morbidität	
	<p>Kriterien für Rückbildung zur chronischen Phase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <15 % Blasten im peripheren Blut, • < 20 % Basophile im peripheren Blut, • < 30 % Blasten oder Promyelozyten im peripheren Blut, • Zahl der Blutplättchen größer als oder gleich $100 \times 10^9/l$ (nicht im SAP definiert), • < 15 % Blasten im Knochenmark, • < 30 % Blasten oder Promyelozyten im Knochenmark, • keine extramedulläre Beteiligung (mit Ausnahme von Leber/Milz). <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Der pU argumentiert, dass das hämatologische Ansprechen teilweise für den Patienten erfahrbar ist (keine Blutarmut, keine Oberbauchbeschwerden).</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Relevante Quellen aus dem Dossier und zusätzlicher Recherche:</u></p> <p>Das komplette hämatologische Ansprechen ist durch eine Normalisierung des Blutbildes und, wenn vorhanden, eine Rückbildung der Splenomegalie gekennzeichnet (NCCN, 2013). Das CHR ist die Mindestanforderung an das Ansprechen auf die Therapie (Baccarani et al., 2009; Vigil et al., 2011). Das OHR wird in Leitlinien als relevanter Parameter des Ansprechens in der Regel nicht genannt.</p> <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Die Definitionen des CHR und OHR entsprechen den Definitionen aus aktuellen Leitlinien (Baccarani et al., 2012; Hochhaus et al., 2013; Vigil et al., 2011).</p>
Endpunkt	Progressionsfreies Überleben (PFS)
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Definiert als: 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. Die Todesursache spielt dabei keine Rolle. Die Progression wird durch den Prüfarzt beurteilt und ist definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise, • Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC) (Verdopplung über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat, mit einer WBC-Zahl $> 20 \times 10^9/l$ (Bestätigung mindestens eine Woche später)), • Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), • Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %. <p>Als eine Komponente des kombinierten Endpunktes PFS wurde der Endpunkt Transformation in die AP und BK im Rahmen der Darstellung des PFS adressiert. Der Verlust des CHR und des MCyR wurde im Text ebenfalls im Rahmen des Endpunktes PFS adressiert.</p> <p><u>Begründung des pU gemäß der im Dossier vorhandenen Angaben:</u></p> <p>Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes ist laut pU gegeben für den Teilaspekt Mortalität, der aber auch schon über das Gesamtüberleben erfasst wird. Die Transformation der Erkrankung von der chronischen Phase in die AP oder in die BK sei teilweise (über die assoziierte klinische Symptomatik) patientenerfahrbar; die Patientenrelevanz sei gegeben, da hier Therapieversagen und Handlungsbedarf (Mutationsanalyse, Therapiewechsel) bestehen (vgl. Leitlinie CML der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (Hochhaus et al., 2012)).</p> <p>Der Übergang in die akzelerierte Phase gehe zudem einher mit einer Beschleunigung des Krankheitsverlaufs und wird als kurzes Zwischenstadium der CML</p>

Morbidität	
	gesehen, eine Periode mit zusätzlichen pathogenetischen Ereignissen, klinischen Symptomen und schlechtem Ansprechen auf die Therapie. Somit sei die Vermeidung der Transformation von der chronischen in die akzelerierte Phase ein patientenrelevantes Therapieziel.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten verschiedener Endpunktkategorien (Mortalität und Morbidität) zusammensetzt. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Bewertung in der Endpunktkategorie Morbidität bewertet, ist jedoch aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen (Literaturnachweise und Zusammenfassung siehe im Anschluss an Tabelle 12).

- ¹⁾ Im CSR wurde das MCyR einerseits für Patienten berichtet, die zu einer post-Baseline-Untersuchung einen besseren Wert des Ansprechens aufwiesen als zur Baseline-Untersuchung und andererseits für Patienten, die ein MCyR aufrecht erhalten konnten oder ein besseres Ansprechen zu einer post-Baseline-Untersuchung aufwiesen. Wie der bessere Wert definiert ist, bleibt unklar. Im Dossier werden für die CML Dritt- bzw. Viertlinien Patienten als Ansprecher betrachtet, die ein besseres Ansprechen unter der Therapie aufwiesen oder die ein zur Eingangsuntersuchung vorliegendes MCyR aufrechterhalten konnten. Die im Dossier berichteten Daten zur CP-CML Zweitlinie und zu den fortgeschrittenen Phasen stimmen mit den Daten des CSR überein, in denen Patienten nur als Ansprecher gewertet wurden, wenn sie im Vergleich zum Baseline ein besseres Ansprechen aufwiesen. Für die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, wurden als Ansprecher diejenigen Patienten definiert, die ein MCyR aufrechterhalten konnten oder ein besseres Ansprechen zu einer post-Baseline-Untersuchung aufwiesen (siehe Clinical Overview addendum zu Bosutinib für die EMA).
- ²⁾ Die große Vielfalt der Methoden zum molekularen Nachweis des BCR-ABL-Transkripts führt zu einer hohen Variabilität der Ergebnisse. Um die Ergebnisse laborunabhängig vergleichen zu können, wird bereits seit dem Jahr 2006 in spezialisierten Zentral-laboren eine internationale Standardisierung durchgeführt. Durch Ringversuche mit Zellverdünnungsreihen und Patientenproben kann auch ohne Methodenangleichung eine Anpassung von Resultaten an die sogenannte Internationale Skala erfolgen.

Zytogenetisches Ansprechen

Mortalität

In der vom pU angeführten Studie von Hanfstein et al. (2012) zum Vergleich von Imatinib in verschiedenen Dosierungen mit oder ohne Interferon-alfa oder Cytarabin war das 5-Jahres-Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten, die nach 3 Monaten ein MCyR (< 35 % PH+ Metaphasen) erreicht hatten, signifikant höher als in der Gruppe ohne MCyR (336 Patienten, 95 % OS vs. 124 Patienten, 87,4 % OS; $p=0,036$; HR 2,2 [1,0; 4,6]). Ein Erreichen des MCyR nach 6 Monaten war ebenfalls ein Prädiktor für das 5-Jahres-Überleben (96,3 % der Patienten mit MCyR nach 6 Monaten vs. 82 % der Patienten ohne MCyR; $p<0,001$; HR 4,6 [1,9; 11,1]). 97 % der Patienten mit CCyR nach 6 Monaten waren nach 5 Jahren noch am Leben gegenüber 90,6 % der Patienten, die nach 6 Monaten kein CCyR erreicht hatten ($p=0,015$; HR 2,9 [1,2; 7,0]).

In einem HTA-Bericht des National Institute for Health Research (NIHR) zu Nilotinib und Dasatinib bei Imatinib-resistenten oder -intoleranten Patienten wurde die Bedeutung des Endpunktes MCyR als Surrogatparameter bei CML diskutiert (Rogers et al., 2012). In dem HTA-Bericht wurde der Endpunkt MCyR als valider Surrogatparameter für das Gesamtüberleben bei Patienten in der chronischen Phase der CML betrachtet. Diese Einschätzung basierte maßgeblich auf einer Studie von Schrover et al. (2006), in der Daten aus sieben RCTs zur Behandlungen der CP-CML genutzt wurden, um einen Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines MCyR und dem Überleben mittels Regressionsanalyse zu untersuchen. Die Regressionsanalyse zeigte einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem Erreichen des MCyR und einem verbesserten Gesamtüberleben. Die geschätzten Odds Ratios für das

Überleben der Patienten, die ein MCyR erreichten verglichen mit denjenigen, die kein MCyR erreichten, lag bei 7 (95 %-KI 5;11) nach zwei Jahren und 5 (95 %-KI 3;8) nach vier Jahren. Basierend auf den Daten der eingeschlossenen Studien ergab sich in einem Modell zum Langzeitüberleben ein Anstieg des medianen Überlebens von 1,8 Jahren für einen Anstieg des MCyR um 25 Prozentpunkte.

Die Auswertung von Schrover et al. (2006) basierte auf RCTs mit unterschiedlichen Interventionen, maßgeblich Interferon vs. Interferon mit Cytarabin, und Interferon vs. Hydroxyurea und Busulfan. Es wurden keine Studien mit TKI eingeschlossen, was auf den Suchzeitraum bis März 2002 zurückgeführt werden kann. Die Surrogatbeziehung zwischen dem Gesamtüberleben und MCyR unterschied sich hinsichtlich der Interventionen nicht, so dass Schrover et al. davon ausgingen, dass die Beziehung unabhängig von der Intervention gilt. Der Zusammenhang zwischen MCyR und OS zeigte sich auch in der Studie von Roy et al. (2006), in der die Langzeitergebnisse der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin und eines RCT zu Interferon aus der Zeit vor Imatinib für Patienten mit CP-CML untersucht wurden. Unabhängig davon, welche Studienmedikation untersucht wurde, zeigt sich ein statistisch signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem Erreichen des MCyR nach 12 Monaten und dem Gesamtüberleben.

Cortes et al. (2011) untersuchten die Ergebnisse aus klinischen Studien für Patienten mit CP-CML in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer Imatinib-Therapie. Für Patienten, die in der Zweitlinientherapie nach 3 Monaten ein CCyR erreichten, lag das 3-Jahres-Überleben bei 97 %, für Patienten mit PCyR bei 86 %, für Patienten mit MCyR bei 89 %, für Patienten mit CHR bei 64 % und für Patienten, die kein Ansprechen erreichten, bei 71 %.

Rogers et al. (2012) betonen, dass aus der Literatur keine Evidenz vorliegt, welche Bedeutung der Zeitpunkt des Erreichens des MCyR für das Gesamtüberleben habe.

Transformation in die AP oder BK und Progressionsfreies Überleben

In einer 5-Jahres Follow-up-Auswertung der Patientenpopulation der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin erlebten 97 % der Patienten (340 von 350), die nach 12 Monaten ein CCyR erreicht hatten, nach 5 Jahren Nachbeobachtung keinen Progress in die AP oder BK, im Vergleich zu 81 % der Patienten (59 von 73), die ein schlechteres Ansprechen als MCyR erreichten ($p < 0,001$) (Druker et al., 2006). 93 % der Patienten (80 von 86) mit partiellem zytogenetischen Ansprechen (PCyR) erlebten keinen Progress in die AP oder BK. Der Unterschied zwischen PCyR und CCyR war nicht signifikant ($p = 0,2$). Alle Patienten, die nach 18 Monaten ein MMR und ein CCyR erreicht hatten, überlebten das 5-Jahres Follow-up ohne Progression in die AP oder BK. Wurde kein MMR aber ein CCyR erreicht, lag das PFS noch bei 98 % ($p = 0,11$). Wurden weder MMR noch CCyR erreicht, lag das PFS bei 87 % ($p < 0,001$).

In der Studie von de Lavallade et al. (2008) wurde der Zusammenhang zwischen Ansprechen und Gesamtüberleben sowie PFS untersucht. Die kombinierten Raten von PFS und OS nach 5 Jahren lagen bei 98 % für Patienten mit einem CCyR nach 12 Monaten im Vergleich zu 74 % für Patienten ohne CCyR nach 12 Monaten. Das zusätzliche Erreichen des MMR erhöhte das PFS und Gesamtüberleben nicht signifikant im Vergleich zum alleinigen Erreichen des CCyR.

Cortes et al. (2011) untersuchten die Ergebnisse aus klinischen Studien für Patienten mit CP-CML in der Zweitlinientherapie nach Versagen einer Imatinib-Therapie. Für Patienten, die in der Zweitlinientherapie nach 3 Monaten ein CCyR erreichten, lag das 3-Jahres-Überleben ohne Progression in die AP oder BK bei 94 %, für Patienten mit PCyR bei 63 %, für Patienten mit MCyR bei 88 %, für Patienten mit CHR bei 86 % und für Patienten, die kein Ansprechen erreichten, bei 0 %.

Welche Rolle der Zeitpunkt des zytogenetischen Ansprechens für das PFS spielt, ist aus der Literatur nicht eindeutig ableitbar. Eine Analyse des Zusammenhangs zwischen dem Erreichen des CCyR und einer Krankheitsprogression bei 258 Imatinib-behandelten Patienten in der CP-CML zeigte, dass ein nicht-Erreichen des CCyR nach 12 Monaten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Versagens der Therapie korreliert, im Vergleich zu einem frühen zytogenetischen Ansprechen nach 3 oder 6 Monaten (Quintas-Cardama et al., 2009). So lag die Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses bei 23 %, wenn ein CCyR nach 3 Monaten erreicht worden war, bei 34 % nach 6 Monaten und bei 38 % nach 12 Monaten. Der Zusammenhang zwischen dem Erreichen des CCyR und der Krankheitsprogression nach 3 und 6 Monaten war statistisch signifikant, während nach 12 Monaten keine statistische Signifikanz im Vergleich zum nicht-Erreichen des CCyR gezeigt werden konnte. Die Patienten, die ein CCyR erreichten, unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Krankheitsprogression, je nachdem ob sie das CCyR nach 3, 6 oder 12 Monaten erreichten (Quintas-Cardama et al., 2009; Druker et al., 2006).

Molekulares Ansprechen

Mortalität

Auf Basis einer Langzeitauswertung der Patientenpopulation der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin wurde die Eignung des molekularen Ansprechens zur Prognose des Gesamtüberlebens untersucht (Hughes et al., 2010). Erreichten Patienten nach 12 Monaten ein MMR, lag das Gesamtüberleben nach 7 Jahren bei etwa 92,5 % im Vergleich zu 89,2 % bei Patienten ohne MMR. Für den Unterschied im Gesamtüberleben wurde nicht auf statistische Signifikanz getestet.

Für den Vergleich unterschiedlicher Imatinib-Dosen mit und ohne zusätzliche Gabe von Interferon-alfa bei 1.014 CML-Patienten wiesen Hehlmann et al (2011) für ein MMR nach 12 Monaten ein signifikant höheres Gesamtüberleben (99 % vs. 93 %; $p=0,0011$) nach 3 Jahren verglichen mit einem Ansprechen von $IS > 1$ % nach.

Transformation in die AP oder BK und Progressionsfreies Überleben

Auf Basis einer Langzeitauswertung der Patientenpopulation der IRIS-Studie zum Vergleich von Imatinib vs. Interferon-alfa plus Cytarabin wurde die Eignung des molekularen Ansprechens zur Prognose des Krankheitsverlaufs untersucht (Hughes et al., 2010). 37 der 38 Patienten (99 %), die nach 12 Monaten ein MMR erreicht hatten, erlebten in 7 Jahren Nachbeobachtung keinen Progress in die AP oder BK, im Vergleich zu 90 % der Patienten ohne MMR ($p=0,004$). Die Ergebnisse blieben gleich, wenn das MMR nach 18 Monaten erreicht wurde ($p<0,001$).

91 % der Patienten mit MMR nach 12 Monaten erreichten nach 7 Jahren ein EFS, im Vergleich zu 79 % der Patienten ohne MMR ($p=0,01$). Auch Patienten mit einem MMR nach 6 und 18

Monaten erreichten innerhalb der 7 Jahre Nachbeobachtungszeit signifikant häufiger ein EFS als Patienten ohne MMR. Für Patienten, die ein CCyR erreichten, lag die Wahrscheinlichkeit für einen Verlust des CCyR nach 7 Jahren bei 3 %, wenn nach 18 Monaten ein MMR erreicht worden war und bei 26 %, wenn nach 18 Monaten kein MMR erreicht worden war ($p < 0,001$).

In der ENESTnd-Studie zum Vergleich von Nilotinib vs. Imatinib war MMR der primäre Endpunkt. Etwa 55 % der Patienten im NI-Arm und 30 % der Patienten im IM-Arm erreichten ein MMR zum Monat 12. Von 846 randomisierten Patienten erfuhren 14 (1,65 %) eine Progression in die AP oder BK. Keiner der Patienten mit MMR erfuhr eine Progression (Saglio et al., 2010). In der DASISION-Studie zum Vergleich von Dasatinib vs. Imatinib war das kumulative MMR ein sekundärer Endpunkt. Etwa 46 % der Patienten im Dasatinib-Arm und 28 % der Patienten im Imatinib-Arm erreichten ein MMR zu irgendeiner Zeit unter Behandlung. Von 519 randomisierten Patienten erfuhren 14 (2,7 %) eine Progression in die AP oder BK. Keiner der Patienten mit MMR erfuhr eine Progression (Kantarjian et al., 2010).

Hehlmann et al. (2011) kommen zu dem Schluss, dass ein MMR keine zusätzliche prognostische Relevanz hat, wenn bereits ein CCyR vorliegt. Für den Vergleich unterschiedlicher Imatinib-Dosen mit und ohne zusätzliche Gabe von Interferon-alfa bei 1.014 CML-Patienten wiesen Hehlmann et al. (2011) für ein MMR nach 12 Monaten ein signifikant höheres PFS (99 % vs. 94 %; $p = 0,0023$) und ein signifikant höheres Gesamtüberleben (99 % vs. 93 %; $p = 0,0011$) nach 3 Jahren verglichen mit einem Ansprechen von $IS > 1$ % nach. Kein Unterschied im PFS und Gesamtüberleben lag für den Vergleich der Gruppe mit einem Ansprechen zwischen 0,1 % und 1 % IS vor, die stark mit dem CCyR korreliert.

Progressionsfreies Überleben

Transformation in die AP oder BK

Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP der CML mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher.

Imatinib-behandelte Patienten in der CP-CML erreichten nach 8 Jahren Nachbeobachtung in der IRIS-Studie ein Gesamtüberleben von 85 % (Deininger et al., 2009). Für Patienten, die erstmalig in der AP mit Imatinib behandelt wurden, lag das Gesamtüberleben nach 7 Jahren bei 43 % mit einem medianen Überleben von 37 Monaten (Palandri et al., 2009). Von 92 Patienten, die erstmalig in der BK mit Imatinib behandelt worden waren, überlebten 11 % nach 3 Jahren (Palandri et al., 2008). Das mediane Überleben lag für die Patienten in der BK bei 7 Monaten.

Sawyers et al. (2002) untersuchten die Wirksamkeit von Imatinib bei Patienten in der BK. Die mittlere Überlebenszeit der 229 Imatinib-behandelten Patienten in der BK lag bei 6,9 Monaten (95 %-KI 5,7; 8,7) mit geschätzten Überlebensraten von 43 % nach 9 Monaten, 32 % nach 12 Monaten und 20 % nach 18 Monaten. 28 % der Patienten erreichten wieder die chronische Phase. Ein hämatologisches Ansprechen erreichten 52 % der Patienten, 31 % der Patienten konnten dieses über 4 Wochen aufrechterhalten. 16 % der Patienten (37 Patienten) erreichten ein MCyR und 7 % davon (3 Patienten) erreichten ein CCyR.

Bubnoff (2011) empfiehlt, Patienten in der AP oder BK engmaschig zu betreuen und bei Verlust eines Ansprechens eine Stammzelltransplantation einzuleiten. Es sei zu beachten, dass die Dauer des Ansprechens in der Regel bei Patienten in der AP oder BK relativ kurz sei. In der

europäischen Leitlinie von Baccarani et al. (2009) wird bei einem Progress in die AP oder BK eine Stammzelltransplantation empfohlen, sofern diese für die Patienten infrage kommt.

Die oben beschriebenen Ergebnisse zur TKI-Behandlung in fortgeschrittenen Phasen basieren auf Patientenpopulationen, die in der jeweiligen Phase erstmalig mit Imatinib behandelt wurden. Die Prognose für Patienten, die unter TKI-Therapie einen Progress von der CP in eine fortgeschrittene Phase erlebten, kann von den Ergebnissen abweichen. Eine positivere Prognose ist vermutlich jedoch nicht zu erwarten, da es sich bei Patienten mit Progress um solche handelt, die kein optimales Ansprechen aufwiesen.

Verlust des Ansprechens

Beim Verlust des CHR und CCyR zu jedem Zeitpunkt liegt nach Angaben von Leitlinien ein Therapieversagen mit Notwendigkeit der Umstellung auf ein TKI der 2. Generation vor (Baccarani et al., 2012; NCCN, 2013). Eine Erhöhung der Leukozytenzahl während einer TKI-Therapie zeigt einen Verlust des hämatologischen Ansprechens an und würde gegebenenfalls ebenso einen Wechsel der TKI-Therapie bedingen.

Tabelle 13: Beschreibung der Endpunkte und Erhebungsinstrumente der Kategorie Lebensqualität

Lebensqualität	
Instrument	FACT-Leu
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<u>Operationalisierung:</u> Der FACT-Leu ist ein leukämiespezifisches Modul des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACIT) Fragebogens. Der generische Kern des FACIT-Fragebogens, der FACT-G, besteht aus den Domänen physisches Wohlbefinden (PWB), soziales/familiäres Wohlbefinden (SWB), emotionales Wohlbefinden (EWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB). Beim FACT-Leu wird zusätzlich eine fünfte Domäne für „zusätzliche leukämiespezifische Probleme“ (LEUS) abgefragt. Zusätzlich wird der FACT-TOI angegeben, der aus den Domänen PWB und FWB sowie LEUS zusammengesetzt ist.
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<u>Patientenrelevanz des Endpunkts:</u> Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“ <u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u> Zum FACT-Leu liegt eine Validierungsstudie vor (Cella et al., 2012). Es handelt sich um ein valides und reliables Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Leukämie. Das Instrument ist nicht speziell für die CML getestet, an der Validierungsstudie waren aber CML-Patienten beteiligt. Obwohl fast 70 % der an der Validierungsstudie beteiligten klinischen Experten eine Aufteilung des Fragebogens für Patienten mit chronischer und mit akuter Leukämie befürworteten, wurde auf eine solche Aufteilung verzichtet, da die ausgewählten Items zur Lebensqualität in den Subgruppen der akuten und chronischen Leukämie sich in großem Ausmaß überschneiden.

Lebensqualität	
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes/MID	<p>Angaben des pU: Patientenindividuelle minimal important differences (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; FACT-TOI: 5 Punkte.</p> <p>In einer Übersichtsarbeit zum FACIT Instrument wurden die Ergebnisse zu MID einzelner Domänen und Summenscores des FACIT aus verschiedenen Publikationen zusammengetragen (Webster et al., 2003): PWB: 2 - 3 Punkte, EWB: 2 Punkte, FWB: 2 - 3 Punkte, FACT-G: 3 - 7 Punkte. Angaben zu MID für LEUS, FACT-Leu und FACT-TOI konnten nicht gefunden werden und werden vom pU nicht mit Literatur belegt. In der Validierungsstudie zum FACT-Leu wird diskutiert, dass die Daten unzureichend seien, um MID anzugeben (Cella et al., 2012).</p>
Instrument	EQ-5D
Operationalisierung und Validierung: Begründung seitens des pU	<p><u>Operationalisierung:</u></p> <p>Der pU nutzt im Dossier den visual analogue scale (VAS) des EQ-5D zur Verlaufsbeschreibung der mittleren Score Werte zum allgemeinen Gesundheitszustand zu den einzelnen Auswertungszeitpunkten.</p>
Einschätzung zur Qualität u. Patientenrelevanz	<p><u>Patientenrelevanz des Endpunkts:</u></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer <u>Verbesserung der Lebensqualität.</u>“</p> <p><u>Definition und Erhebung des Endpunkts:</u></p> <p>Der EQ-5D ist ein häufig genutzter generischer Gesundheitsfragebogen. Der Gesundheitszustand wird in 5 Dimensionen beschrieben: Mobilität, die Fähigkeit für sich selbst zu sorgen, Fähigkeit des Nachgehens von alltäglichen Aktivitäten, Schmerzen, Depression. Der EQ-5D-Fragebogen gehört zu den so genannten Single-Index-Instrumenten. Daher wird nicht für jede Lebensqualitäts-Dimension ein Einzelwert bestimmt, sondern die 5 Fragen werden mittels standardisierter Berechnungsvorgaben in einen Indexwert umgerechnet. Zusätzlich verfügt der EQ-5D über ein visual analogue scale (VAS). Mithilfe von VAS kann der empfundene Gesundheitszustand am Tag des Ausfüllens des Fragebogens auf einer graphischen Skala von 0 (schlechtester denkbare Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbare Gesundheitszustand) erfasst werden.</p> <p>Der pU bezieht sich im Dossier ausschließlich auf den EQ-5D-VAS. Im SAP sind der VAS und der EQ-5D-Index für die Erhebung der Lebensqualität vorgesehen. Schließlich werden im CSR die Outcomes des EQ-5D-Index graphisch dargestellt, nicht des EQ-5D-VAS.</p> <p>Zum EQ-5D liegen Validierungsstudien für verschiedene Krankheiten vor, jedoch nicht für Leukämieerkrankungen.</p>
Angabe und Einschätzung eines Schwellenwertes/MID	Für VAS liegt die klinisch relevante Änderung (MID) im Bereich von 7 bis 10 Punkten (Pickard et al. 2007).

2.6. Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gehen die vom pU als patientenrelevant angesehenen Endpunkte Gesamtüberleben (OS), Progressionsfreies Überleben (PFS), molekulares Ansprechen, zytogenetisches Ansprechen, hämatologisches Ansprechen, Lebensqualität und Unerwünschte Ereignisse (UE) ein. Als Datenquellen dienen der Studienbericht zur Studie 200 WW, das Herstellerdossier und die Zulassungsunterlagen von Bosutinib. Für die Endpunktauswertungen wurden folgende Auswertungspopulationen verwendet:

All-treated Population: Diese Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben. Diese Gruppe entspricht damit der Safety-Population. 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. Entgegen der Vorgabe im Studienprotokoll wurde im Statistischen Analyseplan diese Auswertungspopulation als die primäre festgelegt. Rationale hierfür war, dass angesichts der Heterogenität bezüglich des Krankheitsstatus in dieser unterschiedlich vorbehandelten Population eine aussagekräftige Einschätzung des Tumorstatus zu Baseline notwendig sei, um Veränderungen bezogen auf den Ausgangszustand beurteilen zu können.

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 Gesamtüberleben, Progressionsfreies Überleben und zytogenetisches Ansprechen für die Referenzpopulation der Dritt- bzw. Viertlinienpatienten der CP-CML ergänzt. Für die Subpopulation der Patienten der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, liegen die Daten aus dem Datenschnitt vom 28. März 2011 vor. Im Folgenden werden daher tabellarisch für alle Endpunkte die Daten aus dem Datenschnitt vom 28. März 2011 berichtet und im Text gegebenenfalls um die Informationen des Datenschnitts vom 15. Februar 2012 ergänzt.

Die Zulassungspopulation ist die Subgruppe der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Aufgrund der geringen Patientenzahl werden zusätzlich zu den Ergebnissen der Zulassungspopulation auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 200 WW unterstützend angegeben.

Der pU unterteilte die Patientenpopulation in der Ergebnisdarstellung im Dossier und im CSR entsprechend der vordefinierten acht Kohorten je nach Art der Vorbehandlung und für die CP-CML je nach Resistenz bzw. Intoleranz gegen die vorherige TKI-Behandlung. Aufgrund der Übersichtlichkeit der Ergebnisdarstellung werden im Folgenden nur die Gesamtergebnisse der drei übergeordneten Kohorten, CP-CML Zweitlinie, CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie und fortgeschrittene Phasen der CML in den Tabellen dargestellt. Unterschiede zwischen den Probanden

mit Resistenz oder Intoleranz gegen die vorangegangene TKI-Behandlung werden im Text und in der Datenextraktion der Studie 200 WW im Anhang ausführlich berichtet.

Die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Bosutinib aus der Studie 200 WW werden in Tabelle 14 und Tabelle 15 gemäß den Kategorien Mortalität und Morbidität dargestellt.

Mortalität

Tabelle 14: Ergebnisse zur Mortalität

3160A4-200-WW	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
Gesamtüberleben (all-treated population)¹⁾						
Gesamt N	288	15	118	21	AP 76 BK 64	AP 5 BK 11
Ereignisse N (%), verstorben	34 (11,8)	6 (40)	22 (18,6)	5 (24)	AP 29 (38,2) BK 42 (65,6)	AP 3 (60,0) BK 9 (81,8)
Rate OS Jahr 1 Jahr 2	96,8 90,6	k.A.	91,2 82,9	k.A.	AK 76,0 65,6 BK 43,8 35,4	k.A.
95 %-KI Jahr 1 Jahr 2	(94,0; 98,3) (86,5; 93,5)	k.A.	(84,3; 95,2) (74,1; 88,9)	k.A.	AK (64,7; 84,2) (53,4; 75,4) BK (31,3; 55,6) (23,8; 47,3)	k.A.
Medianes OS	n.e.	k.A.	n.e.	k.A.	AP n.e. BK 11,1 Monate	k.A.

Datenschnitt vom 28.03.2011

Abkürzungen: k.A.: keine Angabe, KI: Konfidenzintervall, n.e.: nicht erreicht, OS: Gesamtüberleben.

¹⁾ Die all-treated Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben.

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, starben 23 von 52 Probanden (44 %). Die höhere Mortalität zeigte sich dabei in allen drei Kohorten. Von den 52 Patienten, für die eine Versorgungslücke bestand, starb kein Patient aufgrund eines mit der Bosutinib-Behandlung in Zusammenhang stehenden Ereignisses. Die häufigste Todesursache lag im Progress der CML.

127 Probanden der Gesamtpopulation der Studie 200 WW starben bis zum Datenschnitt am 28. März 2011 (23,3 %). Erwartungsgemäß lagen die höchsten Mortalitätsraten in der AP-CML und BK-CML. Jeweils ein Proband in der CP-CML Zweitlinie und in der CP-CML Dritt- und Viertlinie starb aufgrund eines als Bosutinib-abhängig eingestuftes UE (eine febrile Neutropenie

und eine gastrointestinale Blutung). Zwei Probanden der AP-CML starben aufgrund eines UE, das als Bosutinib-abhängig eingestuft wurde, davon ein Herzinfarkt und eine Azidose. Bis zum Datenschnitt am 15. Februar 2012 starb ein weiterer Proband in der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie an einem nicht mit Bosutinib in Zusammenhang stehendem UE.

Sowohl in der CP-CML Zweitlinie als auch in der CP-CML Drittlinie zeigte sich eine höhere Mortalitätsrate für Patienten, die eine Resistenz gegen Imatinib und/oder ein anderes TKI aufwiesen im Vergleich zu den Patienten, die eine vorherige Therapie aufgrund von Intoleranz abgebrochen hatten. In der CP-CML Zweitlinie starben 14,5 % der Probanden mit Imatinib-Resistenz und 5,7 % der Patienten mit Imatinib-Intoleranz. In der CP-CML Drittlinie starben 27 % der Probanden mit Imatinib Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib Resistenz und 14 % der Patienten mit Imatinib Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib Intoleranz.

Die Mortalität in der Studie 3000 WW war relativ gering. Von 249 Probanden im Bosutinib-Arm verstarben 7 (2,8 %) und im Imatinib-Arm verstarben 13 von 251 Probanden (5,2 %). Die meisten Todesfälle standen im Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression und kein Todesfall wurde als Konsequenz eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses in Zusammenhang mit der Studienmedikation beobachtet.

Morbidität

Für die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, liegen die Daten zum Ansprechen nur für das beste erreichte Ansprechen vor. Die Angaben zum molekularen Ansprechen sind zwischen der Subgruppe und der Gesamtpopulation vergleichbar. Bei den Angaben zum zytogenetischen Ansprechen und zum hämatologischen Ansprechen gehen in die Beurteilung der Gesamtpopulation alle Probanden ein, die das jeweilige Ansprechen erreicht hatten. In der Subpopulation werden hingegen nur die Patienten angegeben, die ein zytogenetisches oder hämatologisches Ansprechen erreicht hatten, aber kein besseres Ansprechen (MMR oder CMR) aufwiesen. Patienten, die ein MCyR aufweisen, haben meist auch ein CHR und Patienten, die ein MMR erreichen, erreichen meist auch ein MCyR. Da eine Gleichzeitigkeit von CHR und MCyR bzw. von MCyR und MMR nicht automatisch vorliegen muss, wurden die Ergebnisse zum zytogenetischen und hämatologischen Ansprechen entsprechend der Angaben des pU für die Subpopulation nur für die Personen dargestellt, die das MCyR bzw. das CHR als bestes Ansprechen aufwiesen. Die Angaben zum zytogenetischen und hämatologischen Ansprechen in der Subpopulation werden also vermutlich im Vergleich zur Gesamtpopulation unterschätzt.

Tabelle 15: Ergebnisse zur Morbidität

3160A4-200-WW	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
Krankheitsprogression (all-treated population)¹⁾						
Gesamt N	288	k.A.	118	k.A.	AP 76, BK 64	k.A.
Ereignisse N (%) Krankheitsprogression	47 (16,3)	k.A.	25 (21,2)	k.A.	AP 33 (43,4) BK 45 (70,3)	k.A.
Rate PFS nach 2 Jahren	80,6	k.A.	73,2	k.A.	AP 47,7 BK 11,5	k.A.
95 %-KI PFS nach 2 Jahren	(74,3; 85,4)	k.A.	(61,9; 81,7)	k.A.	AP (33,2; 60,8) BK (4,1; 23,2)	k.A.
Medianes PFS Monate (95 %-KI)	n.e.	k.A.	n.e.	k.A.	AP 22,1 (14,6; k.A.) BK 5,5 (3,2; 8,3)	k.A.
Transformation in die AP oder BK	(N=288) 11 (3,8)	k.A.	(N=117) 5 (4,3)	k.A.	AP (N=63) 4 (6,4) BK NA	k.A.
95 %-KI Transformation	(1,9; 6,7)	k.A.	(1,4; 9,7)	k.A.	AP (1,8; 15,5) BK NA	k.A.
Kumulatives gutes molekulares Ansprechen (all-treated population)^{1),2)}						
Gesamt N	200	15	105	21	k.A.	k.A.
Ereignisse N (%) MMR ³⁾	69 (34,5)	4 (27)	16 (15,2)	3 (14,3)	k.A.	AP 1 (20) BK 0 (0)
95 %-KI MMR	(27,9; 41,5)	k.A.	(9,0; 23,6)	k.A.	k.A.	k.A.
Davon CMR	55 (27,5)	3 (20)	12 (11,4)	2 (9,5)	k.A.	AP 1 (20) BK 0 (0)
95 %-KI CMR	(21,4; 34,2)	k.A.	(6,1; 19,1)	k.A.	k.A.	k.A.
Mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR (95 %-KI) ⁴⁾	120,6 Wochen (96,1; k.A.)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Davon nur Responder (Min;Max)	N=69 24,3 (3,1; 172,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Rate der MMR Aufrechterhaltung über 2 Jahre	82,3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
95 %-KI	(70,2; 89,8)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

3160A4-200-WW	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
Gutes zytogenetisches Ansprechen nach 24 Wochen (evaluatable population)^{5),6)}						
Gesamt N	266	k.A.	108	k.A.	k.A.	k.A.
Ereignisse N (%) MCyR	90 (33,8)	k.A.	29 (26,9)	k.A.	k.A.	k.A.
95 %-KI MCyR	28,2; 39,9	k.A.	(18,8; 36,2)	k.A.	k.A.	k.A.
Davon CCyR	65 (24,4)	k.A.	15 (13,9)	k.A.	k.A.	k.A.
95 %-KI CCyR	(19,4; 30,1)	k.A.	(8,0; 21,9)	k.A.	k.A.	k.A.
Davon PCyR	25 (9,4)	k.A.	14 (13,0)	k.A.	k.A.	k.A.
95 %-KI PCyR	(6,2; 13,6)	k.A.	(7,3; 20,8)	k.A.	k.A.	k.A.
Kumulatives gutes zytogenetisches Ansprechen (evaluatable population)^{5),6)}						
Gesamt N	266	15	108	21	AP 69, BK 54	AP 5 BK 11
Ereignisse N (%) MCyR	142 (53,4)	k.A.	35 (32,4)	k.A.	AP 24 (34,8) BK 16 (29,6)	k.A.
95 %-KI MCyR	(47,2; 59,5)	k.A.	(23,7; 42,1)	k.A.	AP (23,7; 47,2) BK (18,0; 43,6)	k.A.
Davon CCyR	114 (42,9)	k.A.	26 (24,1)	k.A.	AP 17 (24,6) BK 11 (20,4)	k.A.
95 %-KI CCyR	(36,8; 49,0)	k.A.	(16,4; 33,3)	k.A.	AP (15,1; 36,5) BK (10,6; 33,5)	k.A.
Davon PCyR	28 (10,5)	k.A.	9 (8,3)	k.A.	AP 7 (10,1) BK 5 (9,3)	k.A.
95 %-KI PCyR	(7,1; 14,9)	k.A.	(3,9; 15,2)	k.A.	AP (4,2; 19,8) BK (3,1; 20,3)	k.A.
Mediane Zeit bis zum Erreichen des MCyR (95 %-KI)	32,1 Wochen (24,1; 48,0)	k.A.	88,4 Wochen (36,1; --)	k.A.	k.A.	k.A.
Davon nur Responder (Min;Max)	12,3 (4,0; 144)	k.A.	12,4 (3,9; 88,4)	k.A.	k.A.	k.A.
Rate der MCyR Aufrechterhaltung über 2 Jahre	73,7	k.A.	59,3	k.A.	AP 48,0 BK 7,9	k.A.
95 %-KI	(65,0; 80,5)	k.A.	(39,0; 74,8)	k.A.	AP (26,0; 67,0) BK (0,5; 29,8)	k.A.

3160A4-200-WW	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
Kumulatives gutes zytogenetisches Ansprechen (evaluatable population)^{5),7)}, Patienten die ein besseres Ansprechen erreichten oder ein MCyR aufrechterhalten konnten						
Gesamt N	266	15	110	21	k.A.	AP 5 BK 11
Ereignisse N (%) MCyR	157 (59,0)	5 (33,3) ⁸⁾	45 (40,9)	6 (28,6) ⁸⁾	k.A.	AP 2 (40) ⁹⁾ BK 2 (18)
95 %-KI MCyR	(52,9; 65,0)	k.A.	(31,6; 50,7)	k.A.	k.A.	k.A.
Davon CCyR	128 (48,1)	4 (26,7) ⁸⁾	35 (31,8)	4 (19,0) ⁸⁾	k.A.	AP 2 (40) ⁹⁾ BK 2 (18)
95 %-KI CCyR	(42,0; 54,3)	k.A.	(23,3; 41,4)	k.A.	k.A.	k.A.
Davon PCyR	29 (10,9)	1 (6,7) ⁸⁾	k.A.	2 (9,5) ⁸⁾	k.A.	k.A.
95 %-KI PCyR	(7,4; 15,3)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Mediane Zeit bis zum Erreichen des MCyR (95 %-KI)	k.A.	k.A.	47,7 (24,0; 96,0) Wochen	k.A.	k.A.	k.A.
Davon nur Responder (Min;Max)	k.A.	k.A.	12,3 (3,9; 216)	k.A.	k.A.	k.A.
Rate der MCyR Aufrechterhaltung über 2 Jahre oder Dauer des MCyR	k.A.	Dauer des MCyR: 12-155 Wochen	Rate: 70,9	Dauer des MCyR: 8-204 Wochen	Dauer des MCyR: 13-34 Wochen	Dauer des MCyR: 92-103 Wochen
95 %-KI	k.A.	k.A.	(53,5; 82,8)	k.A.	k.A.	k.A.
Kumulatives komplettes hämatologisches Ansprechen (evaluatable population)⁵⁾						
Gesamt N	287	15	116	21	AP 69, BK 60	AP 5 BK 11
Ereignisse N (%) CHR	244 (85)	¹⁰⁾	85 (73,3)	7 (33,3) ¹⁰⁾	AP 24 (34,8) BK 9 (15,0)	¹⁰⁾
95 %-KI CHR	79,8; 90,0	k.A.	(64,3; 81,1)	k.A.	AP (23,7; 47,2) BK (7,1; 26,6)	k.A.
Davon OHR	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	AP 38 (55,1) BK 17 (28,3)	k.A.
Mediane Zeit bis zum Erreichen des CHR (95 %-KI)	2,1 Wochen (2,0; 2,6)	k.A.	2,9 Wochen (2,1; 3,1)	k.A.	AP 36,7 (24,0; 72,0) BK k.A.	k.A.
Davon nur Responder (Min;Max)	1,95 (0,3; 72,4)	k.A.	1,6 (0,7; 13,9)	k.A.	AP 12,1 (3,7; 72,0) BK 8 (4,0; 13,9)	k.A.
Patienten ohne CHR zur Eingangsuntersuchung (%)	N=141 109 (77,3)	k.A.	N=68 44 (64,7)	k.A.	k.A.	k.A.

	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
95 %-KI	(69,5; 83,9)	k.A.	(52,2; 75,9)	k.A.	k.A.	k.A.
Rate der CHR Aufrechterhaltung über 2 Jahre	72,1	k.A.	66,5	k.A.	AP 76,7 BK 12,5	k.A.
95 %-KI	(65,2; 77,8)	k.A.	(54,0; 76,4)	k.A.	AP (52,6; 89,7) BK (0,7; 42,3)	k.A.

Datenschnitt vom 28.03.2011

- ¹⁾ Die all-treated Population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben.
- ²⁾ Für 88 Patienten der CP-CML Zweitlinie aus China, Indien, Russland und Südafrika lagen aus logistischen Gründen keine Daten zum molekularen Ansprechen vor, für 13 Patienten der CP-CML Dritt- und Viertlinie aus diesen Ländern lagen keine Daten zum molekularen Ansprechen vor.
- ³⁾ Responder sind Personen, die mindestens eine 3-log-Reduktion des standardisierten Ausgangswertes im Verhältnis der BCR-ABL-Transkripte zu Abl Transkripten haben und (1) mindestens 1 nachweisbares Transkript während der Studiendauer (2) Erreichen/Aufrechterhalten eines messbaren CCyR Ansprechens (3) Zytogenetische Beurteilung ist nicht schlechter als CCyR (Definition aus dem CSR).
- ⁴⁾ Responder sind Personen, die 1) mindestens 1 nachweisbares Transkript während der Studiendauer (2) Erreichen/Aufrechterhalten eines messbaren CCyR Ansprechens (3) Zytogenetische Beurteilung ist nicht schlechter als CCyR (Definition aus dem CSR).
- ⁵⁾ Die evaluable population umfasst alle Patienten, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben und die darüber hinaus eine valide Krankheitsbewertung zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung haben.
- ⁶⁾ Als Ansprecher werden die Patienten gezählt, die zur post-Baseline-Untersuchung einen besseren Wert des Ansprechens aufwiesen als zur Baseline-Untersuchung.
- ⁷⁾ Als Ansprecher werden die Patienten gezählt, die ein MCyR mindestens aufrechterhalten konnten oder ein besseres Ansprechen als zur Baseline Untersuchung aufwiesen.
- ⁸⁾ Der pU gibt an, dass 4 weitere Patienten ein tieferes Ansprechen als CCyR erreichten, also etwa ein CMR oder MMR. Diese Patienten werden hier nicht zu den Ansprechern im Sinne des MCyR gezählt, da das Erreichen eines MMR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines MCyR oder CCyR bedingt.
- ⁹⁾ Ein Patient erreichte ein CMR. Dieser Patient wird nicht als Ansprecher im Sinne des MCyR gezählt, da das Erreichen eines MMR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines MCyR oder CCyR bedingt.
- ¹⁰⁾ Viele Patienten erreichten ein tieferes Ansprechen als CHR, also etwa MMR oder MCyR. Diese Patienten gehen nicht in die Berechnung des CHR ein, da das Erreichen eines MMR oder MCyR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines CHR bedingt.

Krankheitsprogression

Die Progression war definiert als: Transformation in die AP oder BK, als Erhöhung der Leukozytenzahl, Verlust der CHR oder Verlust des MCyR. Für die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, liegen keine Daten zum PFS vor.

Von 546 Probanden der Gesamtpopulation der Studie 200 WW erlebten 150 bis zum Datenschnitt am 28. März 2011 eine Progression (27,5 %). 4,3 % erlebten eine Transformation in eine fortgeschrittene Phase der CML. In der CP-CML Zweitlinie und Drittlinie zeigte sich eine höhere Rate an Krankheitsprogression für Patienten, die eine Resistenz gegen Imatinib und/oder ein anderes TKI aufwiesen im Vergleich zu den Patienten, die eine vorherige Therapie aufgrund von Intoleranz abgebrochen hatten. In der CP-CML Zweitlinie erlebten 20,5 % der Probanden mit Imatinib-Resistenz und 6,8 % der Patienten mit Imatinib-Intoleranz einen Progress. In der CP-CML Drittlinie wiesen 27 % der Probanden mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und

anschließender Dasatinib-Resistenz und 14 % der Patienten mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib-Intoleranz einen Progress auf. Auch die Rate der Probanden, die eine Transformation in eine fortgeschrittene Phase der CML erlebten, war unter den Patienten mit Resistenz gegen ein TKI deutlich höher als bei den Probanden, die eine TKI-Behandlung aufgrund einer Intoleranz abgebrochen hatten.

Von den 142 Probanden der CP-CML Zweitlinie, die ein MCyR erreichen konnten, erlebten 20 von 266 (14 %) einen Verlust des MCyR und 38 von 244, die ein CHR erreicht hatten (15,6 %), erlebten einen Verlust des CHR. Von 35 Probanden der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie erlebten 7 (20 %) einen Verlust des MCyR und 17 von 85 (20 %), die ein CHR erreicht hatten, erlebten einen Verlust des CHR. Von den 16 Probanden der BK-CML, die ein MCyR erreicht hatten, erlebte keiner einen Verlust des MCyR und 4 der 24 Patienten (16,7 %) der AP-CML, die ein MCyR erreicht hatten, erlebten einen Verlust des MCyR.

Molekulares Ansprechen

Sieben der 36 Patienten der CP-CML Zweit- oder Dritt- und Viertlinie, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, erreichten ein MMR oder besser (19 %). Zwei Patienten mit medizinischer Versorgungslücke der CP-CML Zweitlinie zeigten unter Bosutinib ein CMR, einer davon erhielt Bosutinib in der Viertlinientherapie, d. h. nach Versagen aller zugelassenen TKI (Imatinib, Dasatinib und Nilotinib). Ein Patient mit AP-CML erreichte unter Bosutinib ein CMR und konnte dieses bis zum Datenschnitt über 92 Wochen aufrechterhalten ohne die Therapie abubrechen.

Von 476 Patienten in der CP-CML in der Gesamtpopulation der Studie 200 WW lagen Daten für 305 Patienten zum molekularen Ansprechen vor (64 %). Prozentual unterschied sich das Erreichen des MMR nicht zwischen Imatinib-resistenten und -intoleranten Patienten (34,1 % vs. 35,3 % in der CP-CML Zweitlinie). Sowohl die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR und die Dauer des MMR waren jedoch in der Gruppe der Patienten, die eine vorherige TKI-Behandlung aufgrund einer Intoleranz abgebrochen hatten, günstiger als für Patienten mit Resistenzen.

Zytogenetisches Ansprechen

Für das zytogenetische Ansprechen liegen kumulative Raten über den Zeitraum der Behandlung und für die CP-CML in der Gesamtpopulation Daten zum Ansprechen nach 24 Wochen vor. Der Endpunkt MCyR wurde für unterschiedliche Definitionen von Ansprechern berichtet, einerseits für diejenigen Patienten, die zu einer post-Baseline-Untersuchung einen besseren Wert des Ansprechens aufwiesen als zur Baseline-Untersuchung und andererseits für Patienten, die ein MCyR aufrechterhalten konnten oder ein besseres Ansprechen als zur Baseline-Untersuchung aufwiesen.

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, galten Patienten als Ansprecher, wenn sie ein MCyR erreichten oder ein bestehendes MCyR aufrechterhalten konnten. 9 der 15 Patienten der CP-CML Zweitlinien Subgruppe, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, erreichten ein Ansprechen unter Bosutinib, das entweder einem MCyR entsprach oder – im Sinne eines tieferen Ansprechens – einem CCyR (n=4), MMR (n=1) oder CMR (n=3). 1 Patient erreichte ein PCyR. Bei den 9 Patienten mit

MCyR oder besser betrug die Dauer des MCyR zwischen 12 und 155 Wochen. Von den 21 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 CMR, 1 Patient mit MMR, 4 Patienten mit CCyR und 2 Patienten mit PCyR). 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. In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, 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). Die beiden Patienten mit CCyR hatten eine Dauer des Ansprechens von 13 und 34 Wochen. Von den 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise blieben 3 Patienten mehr als 24 Wochen in Behandlung und wiesen ein Ansprechen auf (2 Patienten mit CCyR, 1 Patient mit MHR) und einer Behandlungsdauer von 46 bis 118 Wochen. Die beiden Patienten mit CCyR in der BK-CML hatten bis zum Datenschnitt eine Dauer des Ansprechens von 92 und 103 Wochen. Hinsichtlich des Erreichens oder Aufrechterhaltens des kumulativen MCyR unterschied sich die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, nicht von der Referenzpopulation der gesamten Studie 200 WW, zumindest nicht für die CP-CML. In der Gruppe der fortgeschrittenen CML konnte kein Vergleich gezogen werden, da hier für die Referenzpopulation nur für diejenigen Patienten das MCyR berichtet wurde, die zur post-Baseline-Untersuchung einen besseren Wert des Ansprechens aufwiesen als zur Baseline-Untersuchung, ohne die Patienten, die ein MCyR aufrechterhalten konnten.

In der Gesamtpopulation lagen für 497 von 546 Patienten, die zu einer post-Baseline-Untersuchung einen besseren Wert des Ansprechens aufwiesen als zur Baseline-Untersuchung, Daten zum kumulativen MCyR vor (91 %). Von diesen 497 Patienten erreichten 217 ein MCyR (43,6 %). 33,8 % der 497 Probanden erreichten ein CCyR. Der Vergleich zwischen den Ergebnissen nach 24 Wochen und den kumulativen Ergebnissen zeigt, dass viele Patienten noch nach den 24 Wochen ein MCyR erreichten. In der CP-CML Zweitlinie hatten 33,8 % der Probanden nach 24 Wochen und 53,4 % der Probanden über den kumulativen Zeitraum der Studie ein MCyR und in der Dritt- bzw. Viertlinie lag der Unterschied bei 26,9 % zu 32,4 %. Prozentual unterschied sich das Erreichen des MCyR nicht wesentlich zwischen Imatinib-resistenten und -intoleranten Patienten, weder nach 24 Wochen noch über den kumulativen Zeitraum. Sowohl die mediane Zeit bis zum Erreichen des MCyR und die Dauer des MCyR waren jedoch in der Gruppe der Patienten, die eine vorherige TKI-Behandlung aufgrund einer Intoleranz abgebrochen hatten, günstiger als für Patienten mit Resistenzen. 59 % der Patienten der CP-CML Zweitlinie und 40 % der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie erreichten ein MCyR oder konnten ein MCyR, welches bereits zum Baseline vorlag, aufrechterhalten, 48 % und 32 % konnten ein CCyR erreichen oder aufrechterhalten.

Der pU hatte für die im Studienprotokoll definierte primäre Kohorte der Patienten in der CP-CML Zweitlinie mit Imatinib-Resistenz für das Erreichen des MCyR nach 24 Wochen eine „interesting rate“ von 33 % und eine „uninteresting rate“ von 23 % bestimmt ($H_0: p \leq 0,23$, gegen die einseitige Alternative $H_1: p \geq 0,33$, Fehler 1. Grades = 0,05; Power 80 %). Die Null-Hypothese konnte verworfen werden ($p < 0,001$), so dass das primäre Ziel erreicht wurde.

Hämatologisches Ansprechen

7 der 21 Probanden mit ungedecktem medizinischem Bedarf in der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie, die kein MCyR oder besser erreicht hatten, erreichten ein CHR. Jeweils 1 Patient der AP- und BK-CML erreichte ein gutes hämatologisches Ansprechen aber kein tieferes Ansprechen im Sinne eines MMR oder MCyR. Alle anderen Ansprecher in den Kohorten der Subpopulation erreichten ein tieferes Ansprechen. Das MCyR oder MMR ist fast immer mit einem CHR verbunden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass auch die 9 Ansprecher mit MCyR oder besser der CP-CML Zweitlinie ein CHR aufwiesen. Jeweils 1 Proband der AP-CML und der BK-CML konnten ein gutes hämatologisches Ansprechen (MaHR) erreichen oder aufrechterhalten. Das MaHR setzt sich aus CHR und NEL zusammen (siehe Tabelle 12).

Für das hämatologische Ansprechen liegen kumulative Raten über den Zeitraum der Behandlung von 532 der 546 Probanden der Gesamtpopulation vor (97,4 %). 329 der 403 Patienten in der CP-CML Zweit und Dritt- bzw. Viertlinie erreichten ein CHR (81,6 %). In der AP-CML erreichten 34,8 % das CHR und 15 % in der BK-CML. Prozentual unterschied sich das Erreichen des CHR nicht wesentlich zwischen Imatinib-resistenten und -intoleranten Patienten. Die Patienten mit Intoleranz gegen Imatinib in der CP-CML Zweitlinie hatten jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit das CHR über 2 Jahre aufrechtzuerhalten.

Zusammenfassung Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht

In der CP-CML Subpopulation der Probanden mit ungedecktem medizinischem Bedarf erreichten 9 von 15 Patienten in der Zweitlinie und 9 von 21 Patienten in der Dritt- bzw. Viertlinie ein molekulares oder zytogenetisches Ansprechen. Die Dauer des MCyR in der CP-CML Zweitlinie reichte dabei von 12 bis mehr als 155 Wochen und in der Dritt- bzw. Viertlinie von 8 bis über 204 Wochen. Von den 5 Patienten mit ungedecktem medizinischem Bedarf in der AP-CML erreichten 4 Patienten ein molekulares, zytogenetisches oder hämatologisches Ansprechen und von den 11 Patienten mit ungedecktem medizinischem Bedarf in der BK-CML erreichten 3 Patienten ein zytogenetisches oder hämatologisches Ansprechen.

In Tabelle 16 und

Tabelle 17 sind die besten Ergebnisse zum Ansprechen der Subpopulation beschrieben, je nach Therapielinie und Grund für das Versagen der vorangegangenen Therapie.

Tabelle 16: 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
Chronische Phase-CML									
Imatinib-resistent	12	1	1	3	1	4	0	0	2
Imatinib-intolerant	3	2	0	1	0	0	0	0	0
Akzelerierte Phase-CML									
Imatinib-resistent	2	1	0	1	0	0	0	0	0

Population	n	CMR	MMR	CCyR	PCyR	CHR	MHR	OHR	Kein Ansprechen
Blastenkrise-CML									
Imatinib-resistent	6	0	0	1	3	0	0	0	2

Tabelle 17: 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
Chronische Phase-CML									
IM-resistent und 1 weiterer TKI	13	0	0	2	3	7	0	0	1
IM- und D-resistent	8	0	0	2	2	3	0	0	1
IM- und NI-resistent	5	0	0	0	1	4	0	0	0
IM-resistent und D-intolerant	8	2	1	2	0	2	0	0	1
Akzelerierte Phase-CML									
IM- und D-resistent	4	0	0	0	0	0	1	0	3
IM-resistent und D-intolerant	2	0	0	1	0	0	0	0	1
IM-resistent und NI-intolerant	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Blastenkrise-CML									
IM- und D-resistent	1	0	0	0	0	0	0	0	1
IM- und NI-resistent	2	0	0	0	0	0	0	0	2
IM-resistent und D-intolerant	1	0	0	1	0	0	0	0	0
IM-resistent und NI-intolerant	1	0	0	0	0	0	1	0	0

Wie auch bei der Gesamtpopulation der Studie 200 WW, zeigt sich für die Subgruppe mit ungedecktem medizinischem Bedarf, dass Patienten, die eine vorherige TKI-Therapie aufgrund einer Resistenz abgebrochen hatten, weniger häufig unter Bosutinib ein tiefes Ansprechen aufwiesen als Patienten, die eine Intoleranz gegen die vorherige Therapie aufwiesen.

Lebensqualität

Eine Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, ist den Unterlagen des pU und der Zulassungsbehörde nicht zu entnehmen. Die Auswertungen des pU zur Lebensqualität basieren auf der observed cases der Gesamtpopulation. Je nach Auswertungszeitpunkt gingen in die Untersuchung der Lebensqualität nach FACT-Leu für Patienten der CP-CML Zweitlinie zwischen 215 (nach 4 Wochen) und 152 (nach 48 Wochen) Auswertungen ein. Dies entspricht

53 bis 75 % der 288 Patienten der CML Zweitlinie. In der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie gingen nach 4 Wochen Daten von 77 % der Probanden und nach 48 Wochen Daten von 37 % der Probanden ein. Die Datenverfügbarkeit ist mit dem EQ-5D weitgehend identisch. Auch für die fortgeschrittenen Phasen der CML liegen nur sehr eingeschränkt Daten zur Lebensqualität vor. Somit ist von einer möglicherweise selektierten Population und einem hohen Verzerrungspotential der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszugehen. Die Ergebnisse werden an dieser Stelle qualitativ berichtet. Eine genauere Darstellung auch bezüglich der Veränderungen in den einzelnen Domänen der Erhebungsinstrumente findet sich im Anhang in der Datenextraktion der Studie 200 WW.

FACT-Leu

Zu Studienbeginn waren die Werte der Patienten aus der Kohorte CP-CML Zweitlinie nach Angaben des pU vergleichbar mit den US-amerikanischen Normwerten. Während der Behandlung verschlechterten sich zu Woche 4 das funktionelle Wohlbefinden (FWB) und das körperliche Wohlbefinden (PWB) signifikant, jedoch entsprechend der MID nicht klinisch relevant. Die Subskala EWB und die Summenskalen FACT-G, FACT-Leu und FACT-TOI (Summenskala aus PWB und FWB sowie den leukämiespezifischen Fragen LEUS) verbesserten sich bis zu Woche 48 signifikant und nach Angaben des pU klinisch relevant bei den Patienten mit Imatinib-Intoleranz. Keine klinisch relevante Verbesserung konnte bei Imatinib-resistenten Probanden nachgewiesen werden. Für die CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie verschlechterten sich die Werte bis Woche 48 tendenziell. In der Gruppe der Probanden mit Nilotinib-Resistenz trat zu Woche 48 eine signifikante und klinisch relevante Verschlechterung des FWB und im FACT-G auf. Für die Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML zeichnete sich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ab, was vor allem auf die Verbesserung der leukämiespezifischen Symptomatik zurückzugehen scheint.

EQ-5D-VAS

Im EQ-5D-VAS konnte für die CP-CML Zweitlinie ab Woche 24 eine klinisch relevante Verbesserung nachgewiesen werden, zu Woche 48 lag die Verbesserung bei 9,6 Punkten. Für die CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie trat nach 48 Wochen eine klinisch relevante Verbesserung auf dem VAS in Höhe von 7 Punkten ein. Für die Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML verbesserten sich die Angaben auf dem EQ-5D-VAS ab Woche 8 in klinisch relevantem Umfang.

Ergebnisse aus dem Compassionate Use

Insgesamt wurden 16 Fallberichte von Patienten berücksichtigt, die Bosutinib im Sinne des Compassionate Use erhalten hatten. Für diese Patienten gab es neben Bosutinib keine alternative TKI-Behandlungsoption, d. h. alle TKI-Behandlungsoptionen waren bereits ausgeschöpft bzw. medizinisch nicht indiziert. Alle 16 Patienten waren mit Imatinib vorbehandelt. 13 der 16 Patienten hatten zudem sowohl Dasatinib als auch Nilotinib erhalten und 2 weitere Patienten hatten ein Versagen von zwei TKI (Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib). Die Behandlung mit Bosutinib erreichte nach Angaben des pU bei einem Großteil dieser Patienten ein klinisch relevantes Ansprechen. Aggregierte Informationen zu der Population und der Anzahl an Ansprechern liegen nicht vor.

Unerwünschte Ereignisse

Auswertungen der Daten sicherheitsrelevanter Endpunkte wurden in der Studie 200 WW auf der Basis der all-treated-Auswertungspopulation (Safety Population) durchgeführt. In Tabelle 18, Tabelle 19 und Tabelle 20 sind die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen zusammen gefasst.

Tabelle 18: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE und Exposition

3160A4-200-WW	Patienten in der CP der CML Zweitlinientherapie		Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Patienten mit fortgeschrittener CML (AP und BK)	
	Gesamt (N=288)	Patienten mit Versorgungslücke (N=15)	Gesamt (N=118)	Patienten mit Versorgungslücke (N=21)	Gesamt (AP N=76 BK N=64)	Patienten mit Versorgungslücke (AP N=5 BK N=11)
Unerwünschte Ereignisse						
Gesamtrate UE ¹⁾ N (%)	287 (99,7)	15 (100)	118 (100)	21 (100)	AP 76 (100) BK 63 (98,4)	AP 5 (100) BK 11 (100)
UE vom Grad 3/4 N (%)	209 (72,6)	11 (73,3)	74 (62,7)	12 (57,1)	66 (86,6) 19 (79,2)	AP 5 (100) BK 8 (72,7)
Gesamtrate SUE N (%)	103 (35,8)	6 (40,0)	35 (29,7)	10 (47,6)	AP 41 (53,9) BK 32 (50,0)	AP 4 (80,0) BK 8 (72,7)
Studienabbruch aufgrund UE ²⁾ N (%)	58 (20,1)	4 (26,7)	25 (21,2)	5 (23,8)	AP 18 (23,7) BK 4 (6,3)	AP 1 (20,0) BK 3 (27,3)
Dosisreduktion aufgrund UE N (%)	137 (47,6)	k.A.	56 (47,5)	k.A.	AP 31 (40,8) BK 17 (26,6)	k.A.
Verzögerung der Dosisgabe aufgrund UE N (%)	202 (70,1)	k.A.	77 (65,3)	k.A.	AP 44 (57,9) BK 28 (43,8)	k.A.
Dauer der Bosutinib-Exposition (Monate)	22,1 (0,2; 60,8)	k.A.	8,3 (0,2; 51,8)	k.A.	AP 10,1 (0,1; 51,6) BK 2,8 (0,03; 44,2)	k.A.
Mediane Dosisintensität (mg/Tag)	484,2 (127,8; 600,0)	k.A.	477,8 (184,8; 563,2)	k.A.	AP 483,4 (171; 600) BK 500 (187,8; 586,2)	k.A.

Datenschnitt vom 28. März 2011.

¹⁾ Gesamtrate unerwünschter Ereignisse: Anteil der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis.

²⁾ Studienabbrüche (Behandlungsabbrüche) aufgrund unerwünschter Ereignisse: Anzahl der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis mit dem Outcome Permanentes Absetzen der Therapie.

Tabelle 19: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach MedDRA für die Subpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht

MedDRA Organklassen Preferred Term¹⁾	Patienten in der CP der CML Zweit- linien- therapie (N=15)	Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viert- linien- therapie (N=21)	Patienten mit fortge- schrittener CML (AP) (N=5)	Patienten mit fortge- schrittener CML (BK) (N=11)
Irgendein Ereignis	15 (100)	21 (100)	5 (100)	11 (100)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (40)	9 (42,9)	4 (80)	6 (54,5)
Thrombozytopenie	3 (20)	6 (28,6)	3 (60)	3 (27,3)
Anaemia	2 (13,3)	2 (9,5)	1 (20)	1 (9,1)
Neutropenie	0	4 (19)	1 (20)	2 (18,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	13 (86,7)	21 (100)	5 (100)	9 (81,8)
Diarrhoe	11 (73,3)	17 (81)	5 (100)	7 (63,6)
Übelkeit	6 (40)	9 (42,9)	3 (60)	4 (36,4)
Erbrechen	5 (33,3)	6 (28,6)	2 (40)	6 (54,5)
Bauchschmerzen	2 (13,3)	4 (19)	2 (40)	2 (18,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	13 (86,7)	13 (61,9)	5 (100)	9 (81,8)
Fieber	5 (33,3)	4 (19)	2 (40)	5 (45,5)
Fatigue	7 (46,7)	4 (19)	1 (20)	2 (18,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (60)	9 (42,9)	2 (40)	8 (72,7)
Untersuchungen	12 (80)	7 (33,3)	2 (40)	8 (72,7)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	2 (13,3)	4 (19)	0	0
Verminderung der Blutplättchen	1 (6,7)	1 (4,8)	0	3 (27,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	7 (46,7)	7 (33,3)	3 (60)	6 (54,5)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (60)	10 (47,6)	3 (60)	4 (36,4)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (40)	6 (28,6)	2 (40)	6 (54,5)
Kopfschmerzen	4 (26,7)	5 (23,8)	2 (40)	3 (27,3)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (6,7)	1 (4,8)	2 (40)	4 (36,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	10 (66,7)	9 (42,9)	3 (60)	4 (36,4)
Husten	3 (20)	4 (19)	1 (20)	1 (9,1)
Pleuraerguss	6 (40)	3 (14,3)	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	6 (40)	12 (57,1)		5 (45,5)
Hautausschlag	2 (13,3)	4 (19)	2 (40)	2 (18,2)

Tabelle 20: Ergebnisse der Nebenwirkungen nach MedDRA

MedDRA Organklassen Preferred Term ¹⁾	Patienten in der CP der CML Zweit- linien- therapie (N=288)	Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viert- linien- therapie (N=118)	Patienten mit fortge- schrittener CML (AP) (N=76)	Patienten mit fortge- schrittener CML (BK) (N=64)
Irgendein Ereignis	287 (99,7)	118 (100)	76 (100)	63 (98,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	139 (48,3)	58 (49,2)	56 (73,7)	35 (54,7)
Thrombozytopenie	94 (32,6)	41 (34,7)	32 (42,1)	18 (28,1)
Anaemia	54 (18,8)	18 (15,3)	32 (42,1)	18 (28,1)
Neutropenie	35 (12,2)	21 (17,8)	12 (15,8)	13 (20,3)
Herzerkrankungen	38 (13,2)	13 (11,0)	14 (18,4)	8 (12,5)
Augenerkrankungen	42 (14,6)	14 (11,9)	15 (19,7)	8 (12,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	267 (92,7)	111 (94,1)	72 (94,7)	53 (82,8)
Diarrhoe	243 (84,4)	98 (83,1)	65 (85,5)	42 (65,6)
Übelkeit	129 (44,8)	56 (47,5)	34 (44,7)	32 (50,0)
Erbrechen	106 (36,8)	46 (39,0)	34 (44,7)	25 (39,1)
Bauchschmerzen	67 (23,3)	23 (19,5)	20 (26,3)	11 (17,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	174 (60,4)	59 (50,0)	47 (61,8)	41 (64,1)
Fieber	68 (23,6)	18 (15,3)	28 (36,8)	22 (34,4)
Fatigue	67 (23,3)	28 (23,7)	15 (19,7)	12 (18,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	148 (51,4)	46 (39,0)	42 (55,3)	34 (53,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	37 (12,8)	15 (12,7)	7 (9,2)	5 (7,8)
Untersuchungen	159 (55,2)	45 (38,1)	38 (50,0)	31 (48,4)
Erhöhte Alanin-Aminotransferase	62 (21,5)	18 (15,3)	10 (13,2)	4 (6,3)
Verminderung der Blutplättchen	28 (9,7)	4 (3,4)	5 (6,6)	5 (7,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	88 (30,6)	38 (32,2)	27 (35,5)	22 (34,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	110 (38,2)	50 (42,4)	26 (34,2)	24 (37,5)
Erkrankungen des Nervensystems	104 (36,1)	43 (36,4)	24 (31,6)	26 (40,6)
Kopfschmerzen	48 (16,7)	30 (25,4)	12 (15,8)	13 (20,3)
Psychiatrische Erkrankungen	35 (12,2)	13 (11,0)	16 (21,1)	11 (17,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	33 (11,5)	11 (9,3)	11 (14,5)	8 (12,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	110 (38,2)	47 (39,8)	35 (46,1)	23 (35,9)
Husten	57 (19,8)	20 (16,9)	21 (27,6)	9 (14,1)
Pleuraerguss	10 (5,0)	12 (10,2)	9 (11,8)	4 (6,3)

MedDRA Organklassen Preferred Term¹⁾	Patienten in der CP der CML Zweit- linien- therapie (N=288)	Patienten in der CP der CML Dritt- bzw. Viert- linien- therapie (N=118)	Patienten mit fortge- schrittener CML (AP) (N=76)	Patienten mit fortge- schrittener CML (BK) (N=64)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	164 (56,9)	59 (50,0)	42 (55,3)	30 (46,9)
Hautausschlag	99 (34,4)	34 (28,8)	25 (32,9)	20 (31,3)
Gefäßerkrankungen	33 (11,5)	12 (10,2)	11 (14,5)	7 (10,9)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	21 (7,3)	6 (5,1)	11 (14,5)	7 (10,9)

¹⁾ Es wurden alle Organklassen benannt, in denen in mindestens einer Kohorte mindestens 10 % der Probanden ein Ereignis aufwiesen. Preferred Terms wurden benannt, sofern in mindestens einer Kohorte mindestens 20 % der Probanden ein Ereignis aufwiesen.

Das Sicherheitsprofil der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, ist im Allgemeinen konsistent mit dem der Gesamtpopulation der Studie 200 WW. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten in der Subpopulation in der CP-CML Zweitlinie und in den fortgeschrittenen Phasen der CML häufiger auf. Zudem hatten 6 Patienten der CP-CML Zweitlinie (40 %) in der Subpopulation einen Pleuraerguss, in der Gesamtpopulation der Studie 200 WW hatten 10 Patienten (5 %) einen Pleuraerguss. In Tabelle 19 sind die Nebenwirkungen zusammengefasst, die in der Subgruppe der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke vorlag, auftraten.

Die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) war in der Subpopulation, für die eine Versorgungslücke besteht, in allen Kohorten höher als in der Gesamtpopulation der Studie 200 WW. Dies liegt möglicherweise, zumindest zum Teil, daran, dass in der Subpopulation vor allem stark vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. SUE wurden bei 35,8 % der Patienten der Gesamtpopulation in der CP-CML Zweitlinie berichtet, wobei hier am häufigsten (> 2 %) Pneumonie (2,8 %), Hautausschlag (2,8 %) und Fieber (2,4 %) auftraten. Bei 29,7 % der Patienten der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie wurden SUE berichtet. Die häufigsten SUE waren hier Pleuraerguss (3,4 %), Kopfschmerz (2,5 %) und Neutropenie (2,5 %). 53,9 % der Patienten in der AP-CML hatten ein SUE und 50 % in der BK-CML. Die häufigsten (> 5 %) SUE waren in der AP-CML Pneumonie (11,8 %), Anämie (7,9 %), Kopfschmerz (6,6 %), Pleuraerguss (6,6 %), Thrombozytopenie (5,3 %), Fieber (5,3 %) und Sepsis (5,3 %). In der BK-CML waren die häufigsten SUE (> 5 %) Pneumonie (9,4 %), Fieber (9,4 %), Übelkeit (7,8 %), febrile Neutropenie (6,3 %) und Erbrechen (6,3 %).

Bei Patienten der Gesamtpopulation der Studie 200 WW in der CP der CML waren die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) jeden Schweregrads Diarrhoe (84,4 %), Übelkeit (44,8 %), Erbrechen (36,8 %), Hautausschlag (34,4 %), Thrombozytopenie (32,6 %), Fieber (23,6 %), Bauchschmerz (23,3 %), Fatigue (23,3 %) und erhöhte Alanin-Aminotransferase (21,5 %). Die am häufigsten 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 %). Die am häufigsten 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 (26,3 %). 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 %) als häufigste UE auf. In allen Kohorten war Durchfall das häufigste UE mit einer maximalen Toxizität des Grades 3.

Grad 3 und 4 UE traten bei 72,6 % der Patienten der Gesamtpopulation in der CP-CML Zweitlinientherapie auf. Bei 20,8 % der Patienten trat eine Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 auf. 62,7 % der Probanden in der CP-CML Dritt- und Viertlinientherapie erlebten ein UE Grad 3 oder 4. Bei 25,4 % der Patienten trat eine Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 auf und bei 14,4 % eine Neutropenie. Grad 3 und 4 UE traten bei 86,8 % der Patienten in der AP-CML und bei 76,6 % der Patienten in der BK-CML auf. Die häufigsten Grad 3 und 4 UE in der AP-CML waren Thrombozytopenie (32,9 %), Anämie (30,3 %) und Neutropenie (14,5 %). In der BK-CML traten am häufigsten Thrombozytopenie (26,6 %), Neutropenie (20,3 %), Anämie (18,8 %) und Leukopänie (10,9 %) auf. Alle weiteren Grad 3 und 4 UE lagen unter 10 %.

Therapieabbrüche aufgrund von UE gingen in der CP-CML Zweitlinientherapie am häufigsten auf von Thrombozytopenie (3,8 %), Durchfall (2,1 %) und Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (2,1 %) zurück. In der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie gingen die meisten Therapieabbrüche auf Thrombozytopenie (4,2 %), Neutropenie (3,4 %) und Alanin-Aminotransferase (2,5 %) zurück. In der AP-CML waren die häufigsten UE, die zu Therapieabbrüchen führten, Thrombozytopenie (6,6 %) und Perikarderguss (2,6 %). In der BK-CML gab es kein UE, das bei mehr als einem Patienten zu einem Abbruch der Therapie führte.

Basierend auf der klinischen Erfahrung mit Bosutinib und anderen TKIs wurden vom pU weitere UE von besonderem Interesse gesondert ausgewertet. Als UE von speziellem Interesse wurden kardiale Ereignisse, Blutungsereignisse, Blutergüsse, Ödeme, Myelosuppression (Anämie, Thrombozytopenie), Leberfunktion, Infektion, Hautausschlag, Überempfindlichkeit und Gastrointestinale Toxizität (Durchfall, Übelkeit, Erbrechen) betrachtet. Alle UE von besonderem Interessen in der CP-CML Zweitlinientherapie waren vom Grad 3 oder darunter, mit Ausnahme der Myelosuppression. Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie bis einschließlich Grad 4 traten bei 9, 23 und 3 Patienten auf. Die häufigsten weiteren Grad 4 Toxizitäten waren kardiale Ereignisse, Infektionen, Leberfunktionsstörungen und Hautausschlag. Eine Person in der CP-CML Zweitlinie hatte einen Pleuraerguss des Grades 4 und 2 des Grades 3. In der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie waren ebenfalls alle UE von besonderem Interesse mit Ausnahme der Myelosuppression vom Grad 3 oder darunter. Anämie, Thrombozytopenie und Neutropenie bis einschließlich Grad 4 traten bei 2, 13 und 6 Patienten auf. In der AP-CML und der BK-CML waren die häufigsten Ereignisse des Grades 4 die Anämie (jeweils 6), Thrombozytopenie (12 bzw. 15) und Neutropenie (3 bzw. 7).

Von den 52 Patienten, für die eine Versorgungslücke bestand, starb kein Patient aufgrund eines mit der Bosutinib-Behandlung in Zusammenhang stehenden Ereignissen. Die häufigste Todesursache lag im Progress der CML. Bis zum Datenschnitt am 28. März 2011 starben

34 Probanden (11,8 %) der Gesamtpopulation in der CP-CML Zweitlinie. Der häufigste Grund war Krankheitsprogression (18 Probanden, 6 %). Ein Proband der Kohorte mit Imatinib-Resistenz starb 78 Tage nach Beendigung der Bosutinib-Therapie aufgrund eines UE febriler Neutropenie, die als Bosutinib-abhängig eingestuft wurden. Kein Proband der CP-CML Zweitlinie starb während der aktiven Phase der Studie an einem mit Bosutinib in Zusammenhang stehendem UE. In der CP-CML Dritt- bzw.- Viertlinie starben während der aktiven Phase 6 Personen (6,5 %), 2 davon aufgrund von Krankheitsprogression und 3 aufgrund von UE. Von diesen 3 Fällen ging ein Fall auf eine gastrointestinale Blutung in der Dasatinib-intoleranten Gruppe zurück, die als Bosutinib-abhängig eingestuft wurde. Bis zum Datenschnitt am 28. März 2011 starben 23 Probanden (19,3 %) in der CP-CML Dritt- bzw. -Viertlinie. Die häufigsten Todesursachen waren Krankheitsprogression und unerwünschte Ereignisse, die nicht im Zusammenhang mit der Studienmedikation standen. 11 Probanden in der AP und 13 Probanden in der BK starben während der aktiven Phase der Studie. Zwei Probanden der AP-CML starben aufgrund eines UE, das als Bosutinib-abhängig eingestuft wurde, davon ein Herzinfarkt und eine Azidose. Bis zum Datenschnitt am 28. März 2011 starben 29 (38,2 %) Probanden in der AP-CML und 42 (65,6 %) in der BK-CML. Der häufigste Grund war Krankheitsprogression.

Der pU untersuchte des Weiteren die Cross-Intoleranz zwischen Imatinib und Bosutinib und zwischen Dasatinib und Bosutinib. Von 88 Imatinib-intoleranten Probanden waren von 86 die Gründe für die Imatinib-Intoleranz bekannt. Das gleiche UE, das zu einer Imatinib-Intoleranz geführt hatte, trat bei 26,7 % der Probanden unter Bosutinib wieder auf und führte zu einem Studienabbruch bei 10 Patienten (11,6 %). Von 17 Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund einer Thrombozytopenie aufwiesen, hatten 11 (64,7 %) auch unter Bosutinib eine Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 und 4 Patienten (23,5 %) brachen auch die Bosutinib-Therapie aufgrund von Thrombozytopenie ab. Von 10 Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund einer Neutropenie aufwiesen, hatten 3 (30 %) auch unter Bosutinib eine Neutropenie des Grades 3 oder 4 und 1 Patient (10 %) brach auch die Bosutinib-Therapie aufgrund von Neutropenie ab. Von 6 Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund von Durchfall aufwiesen, hatten 2 (33,3 %) auch unter Bosutinib Durchfall des Grades 3 oder 4 und 1 Patient (16,7 %) brach auch die Bosutinib-Therapie aufgrund von Durchfall ab. Keiner der Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund einer Anämie abgebrochen hatten, hatte auch unter Bosutinib eine Anämie des Grades 3 oder 4 oder brach die Therapie aufgrund einer Anämie ab und keiner der 26 Patienten, die Imatinib aufgrund einer allgemeinen Erkrankung oder Beschwerden am Verabreichungsort abgebrochen hatten, hatte ein gleiches Ereignis des Grades 3 oder 4 erneut.

Die Gründe für eine Dasatinib-Intoleranz sind für alle 50 Dasatinib-intoleranten Probanden bekannt. Das gleiche UE, das zu einer Dasatinib-Intoleranz geführt hatte, trat bei 11 (22 %) der Probanden unter Bosutinib wieder auf und führte zu einem Studienabbruch bei 4 Patienten (8 %). Von 8 Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund einer Thrombozytopenie aufwiesen, hatten 6 (75 %) auch unter Bosutinib eine Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 und 1 Patient (12,5 %) brach auch die Bosutinib-Therapie aufgrund von Thrombozytopenie ab. Alle der 4 Patienten, die Dasatinib aufgrund von Neutropenie abgebrochen hatten, hatten erneut Neutropenie der Grade 3 oder 4 und 1 Patient brach die Therapie aufgrund dessen ab. 19 Patienten hatten Dasatinib aufgrund eines Pleuraergusses abgebrochen, davon trat bei

2 Personen erneut ein Pleuraerguss auf, ohne dass dies zu einem Studienabbruch führte. Von 23 Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund einer Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aufwiesen, hatten 3 (13 %) auch unter Bosutinib ein solches Ereignis des Grades 3 oder 4 und 1 Patient brach auch die Bosutinib-Therapie aufgrund dessen ab.

Die supportive Studie 3160A4-3000-WW, war eine multizentrische, randomisierte, open-label Studie der Phase III, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib mit der von Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter CP-CML verglichen wurde. Die Art der in der Studie 200 WW angegebenen UE sind konsistent und vergleichbar mit den Daten der Studie 3000 WW. In der Studie 200 WW traten UE allgemein etwas häufiger auf als im Bosutinib-Arm der Studie 3000 WW (99 % vs. 91 %), was mit der Vorbehandlung der Patienten und dem bereits unter einer anderen Behandlung eingetretenen Therapieversagen erklärt werden kann. Im Vergleich zu Imatinib erlebten in der Studie 3000 WW signifikant mehr Patienten unter Bosutinib ein SUE (68 Patienten (27,4 %) vs. 37 Patienten (14,1 %)). Auch wurden SUE, die unter Bosutinib auftraten, häufiger als behandlungsabhängig klassifiziert (12,9 % vs. 5,1 %) und führten häufiger zu einem Abbruch der Behandlung (19,1 % vs. 8,1 %). Weniger SUE im Bosutinib-Arm führten zum Tod verglichen mit dem Imatinib-Arm (18,9 % vs. 4,4 %). Die häufigsten SUE im Bosutinib-Arm waren Durchfall (9 Personen, 3,6 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (7 Personen, 2,8 %), Pneumonie (6 Personen, 2,4 %) und eine erhöhte Aspartat-Aminotransferase und Fieber (jeweils 5 Personen, 2 %). Die häufigsten SUE im Imatinib-Arm waren Anämie (6 Personen, 2,4 %, Grad 3 und 4) und Thrombozytopenie (6 Personen, 2,4 %, alle Grad 4).

2.7. Einschätzung zum Ausmaß des Zusatznutzens durch den pU

Der pU leitet aus den Daten der Gesamtpopulation der Studie 200 WW und der pivotalen Subpopulation dieser Studie einen erheblichen Zusatznutzen für die Zielpopulation ab. Der pU begründet seine Einschätzung zusammengefasst wie folgt:

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

[]

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.

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.

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. []

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 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 ertmals 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.

3. Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1. Design und Methodik der Studien

Allgemein

Die zulassungsbegründende Studie 200 WW ist eine einarmige, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib zur Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Aufgrund ihres Designs und ihrer Methodik wird die Studie 200 WW als Therapiestudie ohne Vergleichsgruppe bewertet. Auf Basis der Ergebnisse des ersten Dosisfindungsteils der Studie bekamen die Patienten im zweiten Teil der Studie täglich 500 mg Bosutinib verabreicht, solange, bis eine Krankheitsprogression (Transformation in die AP oder BK oder Verlust eines Ansprechens) oder eine inakzeptable Toxizität auftrat. Die Dosis konnte auf 600 mg erhöht werden, wenn unter 500 mg kein Ansprechen erfolgte. Bei Auftreten von Toxizitäten konnte die Dosis in 100 mg-Schritten bis 300 mg/Tag gesenkt werden. Nach Abbrechen der aktiven Phase der Studie wurden die Patienten 2 Jahre weiter beobachtet.

Der pU definierte acht Studienkohorten, in denen die Krankheitsphase, die Therapielinie und die Resistenz oder Intoleranz gegenüber der vorherigen Medikation berücksichtigt wurden. In Anlehnung an das Zulassungsverfahren wurden die acht Kohorten im Dossier in drei Kohorten zusammengefasst: 1) Patienten in der CP der CML, die mit nur einem TKI (Imatinib) behandelt worden waren (Zweitlinientherapie), 2) Patienten in der CP der CML, die zuvor mit Imatinib und mindestens einem zusätzlichen TKI behandelt worden waren (Dritt- bzw. Viertlinientherapie) und 3) Patienten in fortgeschrittenen Phasen der CML (AP und BK).

Insgesamt wurden 288 Patienten mit Bosutinib in der CP-CML Zweitlinientherapie behandelt, die zuvor unter Imatinib versagt hatten (Resistenz (N=200) oder Intoleranz (N=88)). 118 Patienten der CP-CML 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). 3 von diesen 4 Patienten hatten alle drei zugelassenen TKI ausgeschöpft (Viertlinientherapie); 1 wies neben einem Imatinib-Versagen auch 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.

Mit Ausnahme der Endpunkte Gesamtüberleben, PFS, molekulares Ansprechen 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, anstelle der all-treated Population, die alle Patienten umfasst, die zumindest eine Dosis Bosutinib erhalten haben. Der pU gab als Begründung für diese Entscheidung an, dass angesichts der Heterogenität bezüglich des

Krankheitsstatus in dieser unterschiedlich vorbehandelten Population eine aussagekräftige Einschätzung des Tumorstatus zu Baseline notwendig sei, um Veränderungen bezogen auf den Ausgangszustand beurteilen zu können.

Subpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht

Die pivotale Population von Bosutinib wurde auf Vorschlag des CHMP aus einer 52 Probanden umfassenden Teilpopulation der Studie 200 WW gebildet, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand. Hintergrund dieser Entscheidung war, dass die Zulassung von Bosutinib auf die Patienten beschränkt wurde, die bereits mindestens mit Imatinib behandelt worden waren und bei denen auch eine Therapie mit den TKI der zweiten Generation nicht erfolgreich war oder die für eine Therapie mit Dasatinib und Nilotinib nicht infrage kamen.

Die Probanden, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, waren im Schnitt etwas älter als die Gesamtpopulation der Studie 200 WW, vor allem in den Kohorten mit CP-CML war der Anteil an über 65-jährigen Probanden höher. Bezüglich der Vortherapie und der Intoleranz bzw. Resistenz gegen Imatinib war die Subpopulation mit der Gesamtpopulation vergleichbar. Die Subpopulation zeigte in allen Kohorten einen etwas schlechteren ECOG-Performance Status. In der Subpopulation beendeten etwas mehr Probanden der CP-CML Zweitlinie die Einnahme von Bosutinib bis zum Datenschnitt am 28. März 2011. In den anderen Kohorten war die Häufigkeit des Abbruchs der Einnahme von Bosutinib mit der Gesamtpopulation der Studie 200 WW vergleichbar. Die Beobachtungsdauer, also die Zeitspanne zwischen erster Dosis und letztem Kontakt oder Tod des Patienten, lag in der gesamten Studienpopulation der Studie 200 WW zwischen 27 bis 33 Monaten für die CP-CML und bei 26 und 16 Monaten für die AP-CML und die BK-CML.

Insgesamt wurden darüber hinaus 16 Fallberichte von Patienten berücksichtigt, die Bosutinib im Sinne des Compassionate Use erhalten hatten. Für diese Patienten gab es neben Bosutinib keine alternative TKI-Behandlungsoption, d. h. alle TKI-Behandlungsoptionen waren bereits ausgeschöpft bzw. medizinisch nicht indiziert. Alle 16 Patienten waren mit Imatinib vorbehandelt. 13 der 16 Patienten hatten zudem sowohl Dasatinib als auch Nilotinib erhalten und 2 weitere Patienten hatten ein Versagen von zwei TKI (Imatinib und Dasatinib oder Nilotinib). Die Behandlung mit Bosutinib erreichte nach Angaben des pU bei einem Großteil dieser Patienten ein klinisch relevantes Ansprechen. Aggregierte Informationen zu der Population und der Anzahl an Ansprechern liegen nicht vor.

Einschätzung zum Verzerrungspotential

Entsprechend den Standards der evidenzbasierten Medizin ergibt sich aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der Studie 200 WW gezeigten Interventionseffekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist. Darüber hinaus liegen für die Zulassungspopulation nur wenige Daten sowohl bezogen auf die Gesamtanzahl der Patienten als auch bezogen auf die Berichterstattung der Endpunkte vor. Aus diesem Grund werden unterstützend zu den Ergebnissen der Subpopulation auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation berichtet. Auch die Daten aus dem Compassionate Use unterliegen einem hohen Verzerrungspotential, da nur ein geringer Teil der Patienten, die Bosutinib im Sinne des Compassionate Use bekamen, berücksichtigt wurde.

3.2. Endpunkte und Effekte

3.2.1. Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie 200 WW war das gute zytogenetische Ansprechen zu Woche 24 bei Imatinib-resistenten Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren TKI als Vorbehandlung hatten (CP-CML Zweitlinientherapie). Außerdem untersuchte der pU das gute zytogenetische Ansprechen nach 24 Wochen für alle weiteren Kohorten und das kumulative gute zytogenetische Ansprechen definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MCyR erreicht hat. Das MCyR war entsprechend der Vorgaben aus aktuellen Leitlinien definiert. Aus der Literatur kann ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines zytogenetischen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden (siehe Kapitel 2.5).

Im SAP war die Auswertung des Endpunkts MCyR nach 24 Wochen als primärer Endpunkt angegeben. Im Dossier wurde als primärer Endpunkt das kumulative MCyR berichtet. Der pU begründet diese Entscheidung damit, dass dies im Kontext vergleichbarer Arzneimittel für die Nutzenbewertung die geeignetste Darstellung des Endpunktes sei. Dieser Argumentation kann nicht gefolgt werden. Studien zu Imatinib, Dasatinib und Nilotinib haben das zeitpunkt-abhängige Erreichen der Remission beschrieben. Darüber hinaus wird in Leitlinien für die Erst- und Zweitlinientherapie ein geringeres Ansprechen als MCyR nach 6 Monaten als unzureichend definiert und nach 12 Monaten sogar als Therapieversagen (Leitner et al., 2011; Hochhaus et al., 2012; NCCN, 2013; Baccarani et al., 2009). Aufgrund der Zulassung von Bosutinib kommt bei nicht-Erreichen des frühen zytogenetischen Ansprechens allerdings kein anderes TKI infrage, so dass die Behandlung mit Bosutinib möglicherweise zunächst fortgesetzt wird, auch wenn ein MCyR nach 24 Wochen ausbleibt.

Im CSR wurde das MCyR für die Gesamtpopulation einerseits für Patienten berichtet, die zu einer post-Baseline-Untersuchung einen besseren Wert des Ansprechens aufwiesen als zur Baseline-Untersuchung und andererseits für Patienten, die ein MCyR aufrecht erhalten konnten oder ein besseres Ansprechen als zur Baseline-Untersuchung aufwiesen. Die Daten des Dossiers zum MCyR für die CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie der Gesamtpopulation stimmen mit den Daten des CSR überein, in denen auch Patienten als Ansprecher gewertet werden, die das MCyR aufrechterhalten konnten. Für die CP-CML Zweitlinie und die fortgeschrittenen Phasen stimmen die Daten aus dem Dossier mit den Daten des CSR überein, in denen nur Patienten mit einem besseren Ansprechen als zur Baseline Untersuchung als Ansprecher gezählt werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden die Daten zum MCyR für die Gesamtpopulation für beide Definitionen des Ansprechens aus dem CSR extrahiert. Entsprechend der Darlegungen im Clinical Overview addendum zu Bosutinib für die EMA wurde das Ansprechen für die Subpopulation mit ungedecktem medizinischem Bedarf als besseres Ansprechen als zum Baseline oder Aufrechterhalten des Ansprechens definiert.

Der pU hatte für die im Studienprotokoll definierte primäre Kohorte der Patienten in der CP-CML Zweitlinie mit Imatinib-Resistenz für das Erreichen des MCyR nach 24 Wochen eine „interesting rate“ von 33 % und eine „uninteresting rate“ von 23 % bestimmt (H0: $p \leq 0,23$, gegen

die einseitige Alternative H1: $p \geq 0,33$, Fehler 1. Grades = 0,05; Power 80 %). Die Null-Hypothese konnte verworfen werden ($p < 0,001$), so dass das primäre Ziel erreicht wurde.

9 der 15 Patienten der CP-CML Zweitlinien Subgruppe, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, erreichten ein Ansprechen unter Bosutinib, das entweder einem MCyR entsprach oder – im Sinne eines tieferen Ansprechens – einem CCyR (n=4), MMR (n=1) oder CMR (n=3). 1 Patient erreichte ein PCyR. Bei den 9 Patienten mit MCyR oder besser betrug die Dauer des MCyR zwischen 12 und 155 Wochen. Von den 21 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 CMR, 1 Patient mit MMR, 4 Patienten mit CCyR und 2 Patienten mit PCyR). 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. In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, 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). Von den 11 Patienten mit CML in der Blastenkrise blieben 3 Patienten mehr als 24 Wochen in Behandlung und wiesen ein Ansprechen auf (2 Patienten mit CCyR, 1 Patient mit MHR) und einer Behandlungsdauer von 46 bis 118 Wochen. Insgesamt müssen die Ergebnisse der pivotalen Subgruppe mit Vorsicht interpretiert werden, da einerseits nicht automatisch davon ausgegangen werden kann, dass jeder Patient, der ein MMR erreichte auch ein MCyR erreichte. Zudem sind die Fallzahlen zu gering, um stabile Ergebnisse erwarten zu können. Von den Patienten der Gesamtpopulation der Studie 200 WW, die im Vergleich zum Baseline einen besseren Wert des Ansprechens erreichen oder ein bereits bestehendes MCyR aufrechterhalten konnten, hatten 59 % ein MCyR in der CP-CML Zweitlinie und 41 % in der CP-CML Drittlinie. Für die fortgeschrittenen Phasen der CML lagen keine Daten vor. Das Ansprechen im Sinne eines MCyR unterschied sich nicht zwischen der Gesamtpopulation und der Subgruppe mit medizinischem Bedarf.

Von den Patienten der Gesamtpopulation, die im Vergleich zum Baseline einen besseren Wert des Ansprechens erreichen konnten, erreichten nach 24 Wochen 34 % der Patienten in der CP-CML Zweitlinie und 27 % der Patienten in der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie ein MCyR. Über den kumulativen Zeitraum konnten mehr Patienten ein MCyR erreichen, 53 % in der CP-CML Zweitlinie, 32 % in der CP-CML Dritt-bzw. Viertlinie und 35 bzw. 30 % in der AP-CML und in der BK-CML. Dies deutet darauf hin, dass auch nach 24 Wochen noch ein MCyR erreicht werden kann. Da keine Daten über die Dauer der Aufrechterhaltung des MCyR für den Endpunkt MCyR nach 24 Wochen vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein früheres MCyR zu einer längeren Aufrechterhaltung des Ansprechens führt. Prozentual unterschied sich das Erreichen des MCyR sowie des CCyR nicht wesentlich zwischen Imatinib-resistenten und -intoleranten Patienten, weder nach 24 Wochen noch über den kumulativen Zeitraum. Sowohl die mediane Zeit bis zum Erreichen des MCyR und die Dauer des MCyR waren jedoch in der Gruppe der Patienten, die eine vorherige TKI-Behandlung aufgrund einer Intoleranz abgebrochen hatten günstiger, als für Patienten mit Resistenzen. Das MCyR konnte in der Gesamtpopulation der Studie 200 WW bei 74 bzw. 59 % der CML Zweit- bzw. Dritt- oder

Viertlinie über 2 Jahre aufrechterhalten werden und bei 48 % der Patienten in der AP-CML und 8 % der Patienten in der BK-CML.

3.2.2. Weitere Endpunkte

Molekulares Ansprechen

Das kumulative gute molekulare Ansprechen war definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MMR erreichte oder aufrechterhalten konnte. Das MMR war entsprechend der Vorgaben aus aktuellen Leitlinien definiert. Aus der Literatur kann ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK abgeleitet werden (siehe Kapitel 2.5).

Insgesamt liegen nur geringe Fallzahlen zum MMR für die pivotale Subpopulation vor. 7 der 36 Patienten der CP-CML Zweit- oder Dritt- und Viertlinie, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, erreichten ein MMR oder besser (19 %). 2 Patienten mit medizinischer Versorgungslücke der CP-CML Zweitlinie, zeigten unter Bosutinib ein CMR, einer davon erhielt Bosutinib in der Viertlinientherapie, d. h. nach Versagen aller zugelassenen TKI (Imatinib, Dasatinib und Nilotinib). 1 Patient mit AP-CML erreichte unter Bosutinib ein CMR und konnte dieses bis zum Datenschnitt über 92 Wochen aufrechterhalten, ohne die Therapie abzubrechen. In der CP-CML Zweitlinie erreichten etwas weniger der Patienten der Subpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, ein MMR im Vergleich zur Gesamtpopulation der Studie 200 WW. 34 % der Patienten der CP-CML Zweitlinie und 15 % der Patienten der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie in der Gesamtpopulation der Studie 200 WW konnten ein MMR erreichen oder aufrechterhalten.

Hämatologisches Ansprechen

Das kumulative komplette hämatologische Ansprechen war definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein CHR erreichte oder aufrechterhalten konnte. Das CHR war entsprechend der Vorgaben aus aktuellen Leitlinien definiert. Das komplette hämatologische Ansprechen ist durch eine Normalisierung des Blutbildes und, wenn vorhanden, eine Rückbildung der Splenomegalie gekennzeichnet (NCCN, 2013). Das CHR ist die Mindestanforderung an das Ansprechen auf die Therapie (Baccarani et al., 2009; Vigil et al., 2011).

7 der 21 Probanden mit ungedecktem medizinischem Bedarf in der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie, die kein MCyR oder besser erreicht hatten, erreichten ein CHR. Jeweils ein Patient der AP- und BK-CML erreichte ein gutes hämatologisches Ansprechen, aber kein tieferes Ansprechen im Sinne eines MMR oder MCyR. Alle anderen Ansprecher in den Kohorten der Subpopulation erreichten ein tieferes Ansprechen. Das MCyR oder MMR ist fast immer mit einem CHR verbunden, so dass davon ausgegangen werden kann, dass auch die 9 Ansprecher mit MCyR oder besser der CP-CML Zweitlinie auch ein CHR aufwiesen.

329 der 403 Patienten in der CP-CML Zweit und Dritt- bzw. Viertlinie erreichten ein CHR (81,6 %). In der AP-CML erreichten 34,8 % das CHR und 15 % in der BK-CML. Prozentual unterschied sich das Erreichen des CHR nicht wesentlich zwischen Imatinib-resistenten und -intoleranten Patienten. Die Patienten mit Intoleranz gegen Imatinib in der CP-CML Zweitlinie

hatten jedoch eine höhere Wahrscheinlichkeit das CHR über 2 Jahre aufrechtzuerhalten. Der pU berichtet darüber hinaus das hämatologische Gesamtansprechen (OHR) für die fortgeschrittenen Phasen der CML. In der AP-CML erreichten 38 (55 %; 95 %-KI 42,4; 67,1) der Probanden ein OHR und in der BK-CML 17 (28 %; 95 %-KI 17,5; 21,4).

Progressionsfreies Überleben

Das PFS war definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten. Die Progression war definiert als: Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise, als Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC) (Verdopplung über einen Zeitraum von ≥ 1 Monat, mit einer WBC-Zahl $> 20 \times 10^9/l$ (Bestätigung mindestens eine Woche später)), Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %.

Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP der CML mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher. Eine Transformation kann daher als patientenrelevant betrachtet werden und die Vermeidung der Transformation ist ein bedeutendes Therapieziel. Beim Verlust der CHR oder des CCyR zu jedem Zeitpunkt liegt nach Angaben von Leitlinien ein Therapieversagen mit Notwendigkeit der Umstellung auf ein TKI der 2. Generation vor (Baccarani et al.; 2012; NCCN, 2013). Eine Erhöhung der Leukozytenzahl während einer TKI-Therapie zeigt einen Verlust des hämatologischen Ansprechens an. Der Endpunkt ist aufgrund seiner Zusammensetzung verschiedener Endpunktkategorien mit unterschiedlicher Relevanz und Schwere in seiner Patientenrelevanz als Ganzes nicht eindeutig einzuschätzen.

Für die pivotale Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, liegen keine Daten zum PFS vor.

Von 546 Probanden der Studie 200 WW erlebten 150 bis zum Datenschnitt am 28. März 2011 eine Progression (27,5 %). 4,3 % erlebten eine Transformation in eine fortgeschrittene Phase der CML. In der CP-CML Zweitlinie und Drittlinie zeigte sich eine höhere Rate an Krankheitsprogression für Patienten, die eine Resistenz gegen Imatinib und/oder ein anderes TKI aufwiesen im Vergleich zu den Patienten, die eine vorherige Therapie aufgrund von Intoleranz abgebrochen hatten.

Gesamtüberleben

Die Mortalität war definiert als Zeitspanne vom Start der Studienbehandlung bis zum Zeitpunkt des Todes ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache.

In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, starben 23 von 52 Probanden (44 %). Die höhere Mortalität zeigte sich dabei in allen drei Kohorten. Die häufigste Todesursache lag im Progress der CML.

127 Probanden (23,3 %) der Studie 200 WW starben bis zum Datenschnitt am 28. März 2011. Erwartungsgemäß lagen die höchsten Mortalitätsraten in der AP-CML und BK-CML. Sowohl in der CP-CML Zweitlinie als auch in der CP-CML Drittlinie zeigte sich eine höhere Mortalitätsrate für Patienten, die eine Resistenz gegen Imatinib und/oder ein anderes TKI aufwiesen im

Vergleich zu den Patienten, die eine vorherige Therapie aufgrund von Intoleranz abgebrochen hatten. In der CP-CML Zweitlinie starben 14,5 % der Probanden mit Imatinib-Resistenz und 5,7 % der Patienten mit Imatinib-Intoleranz. In der CP-CML Drittlinie starben 27 % der Probanden mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib-Resistenz und 14 % der Patienten mit Imatinib-Resistenz/Intoleranz und anschließender Dasatinib-Intoleranz.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den Instrumenten FACT-Leu und EQ-5D-VAS gemessen. Für die pivotale Subpopulation liegen keine Daten vor. Die Auswertungen des pU zur Lebensqualität basieren auf den observed cases der Gesamtpopulation. Je nach Auswertungszeitpunkt gingen in die Untersuchung der Lebensqualität nach FACT-Leu für Patienten der CP-CML Zweitlinie zwischen 152 (nach 48 Wochen) und 215 (nach 4 Wochen) Auswertungen ein. Dies entspricht 53 bis 75 % der 288 Patienten der CML Zweitlinie. In der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie gingen nach 4 Wochen Daten von 77 % und nach 48 Wochen Daten von 37 % der Probanden ein. Die Datenverfügbarkeit ist mit dem EQ-5D weitgehend identisch. Auch für die fortgeschrittenen Phasen der CL liegen nur sehr eingeschränkt Daten zur Lebensqualität vor. Somit ist von einer möglicherweise selektierten Population und einem hohen Verzerrungspotential der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität auszugehen. In beiden Instrumenten konnte eine leichte Verbesserung der Lebensqualität vor allem bei Patienten beobachtet werden, die eine vorherige Therapie aufgrund einer Intoleranz abgebrochen hatten. Nur zu wenigen Zeitpunkten erreichten Verbesserungen klinische Relevanz.

Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, war im Allgemeinen konsistent mit dem der Studie 200 WW. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort traten in der Subpopulation in der CP-CML Zweitlinie und in den fortgeschrittenen Phasen der CML häufiger auf. Zudem hatten 6 Patienten der CP-CML Zweitlinie (40 %) in der Subpopulation einen Pleuraerguss; in der Gesamtpopulation der Studie 200 WW hatten 10 Patienten (5 %) der CP-CML Zweitlinie einen Pleuraerguss.

Die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen war in der Subpopulation, für die eine Versorgungslücke besteht, in allen Kohorten höher als in der Gesamtpopulation der Studie 200 WW. Dies liegt möglicherweise, zumindest zum Teil, daran, dass in der Subpopulation vor allem stark vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden. SUE wurden bei 35,8 % der Patienten in der CP-CML Zweitlinie berichtet, wobei hier am häufigsten Pneumonie (2,8 %), Hautausschlag (2,8 %) und Fieber (2,4 %) auftraten. Bei 29,7 % der Patienten der CP-CML Dritt- bzw. Viertlinie wurden SUE berichtet. Die häufigsten SUE waren hier Pleuraerguss (3,4 %), Kopfschmerz (2,5 %) und Neutropenie (2,5 %). 53,9 % der Patienten in der AP-CML hatten ein SUE und 50 % in der BK-CML. Die häufigsten SUE waren in der AP-CML Pneumonie (11,8 %), Anämie (7,9 %), Kopfschmerz (6,6 %), Pleuraerguss (6,6 %), Thrombozytopenie (5,3 %), Fieber (5,3 %) und Sepsis (5,3 %). In der BK-CML waren die häufigsten SUE Pneumonie (9,4 %), Fieber (9,4 %), Übelkeit (7,8 %), febrile Neutropenie (6,3 %) und Erbrechen (6,3 %). Die häufigsten UE in der Gesamtpopulation waren in allen

Kohorten Diarrhoe (66 - 84 %), Übelkeit (45 - 50 %), Erbrechen (37 - 45 %), Hautausschlag (29 - 34 %), Thrombozytopenie (28 - 42 %), Fieber (15 - 37 %), Bauchschmerz (17 - 26 %), Anämie (15 - 42 %), Fatigue (19 - 24 %), erhöhte Alanin-Aminotransferase (6 - 22 %), Kopfschmerz (16 - 25 %) und Husten (14 - 28 %).

Von den 52 Patienten, für die eine Versorgungslücke bestand, starb kein Patient aufgrund eines mit der Bosutinib-Behandlung in Zusammenhang stehenden Ereignissen. Jeweils 1 Proband in der CP-CML Zweitlinie und in der CP-CML Dritt- und Viertlinie in der Gesamtpopulation starb aufgrund eines als Bosutinib-abhängig eingestuftes UE (eine febriler Neutropenie und eine gastrointestinale Blutung). 2 Probanden der AP-CML starben aufgrund eines UE, das als Bosutinib-abhängig eingestuft wurde, davon ein Herzinfarkt und eine Azidose.

Der pU berichtete Daten zur Kreuz-Intoleranz zwischen Imatinib und Bosutinib und zwischen Dasatinib und Bosutinib. Das gleiche UE, das zu einer Imatinib-Intoleranz geführt hatte, trat bei 26,7 % der Probanden unter Bosutinib wieder auf und führte zu einem Studienabbruch bei 10 Patienten (11,6 %). Von 17 Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund einer Thrombozytopenie aufwiesen, hatten 11 (64,7 %) auch unter Bosutinib eine Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 und 4 Patienten (23,5 %) brachen auch die Bosutinib-Therapie aufgrund von Thrombozytopenie ab. Das gleiche UE, das zu einer Dasatinib-Intoleranz geführt hatte, trat bei 11 (22 %) der Probanden unter Bosutinib wieder auf und führte zu einem Studienabbruch bei 4 Patienten (8 %). Von 8 Patienten, die eine Imatinib-Intoleranz aufgrund einer Thrombozytopenie aufwiesen, hatten 6 (75 %) auch unter Bosutinib eine Thrombozytopenie des Grades 3 oder 4 und 1 Patient (12,5 %) brach auch die Bosutinib-Therapie aufgrund von Thrombozytopenie ab. Alle 4 Patienten, die Dasatinib aufgrund von Neutropenie abgebrochen hatten, hatten erneut Neutropenie des Grades 3 oder 4 und ein Patient brach die Therapie aufgrund dessen ab. 19 Patienten hatten Dasatinib aufgrund eines Pleuraergusses abgebrochen, davon trat bei 2 Personen erneut ein Pleuraerguss auf, ohne dass dies zu einem Studienabbruch führte.

Der pU argumentiert, dass die Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, unter anderem auf der Basis vorhandener Komorbiditäten selektiert wurde und das daher Unterschiede in der Inzidenz von UE zwischen der Subpopulation und der Referenzgruppe zumindest nicht unerwartet wären. Daher sei 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 Patienten, die die Behandlung mit einem anderen TKI aufgrund eines Pleuraergusses abbrechen mussten, anscheinend nur geringe Kreuz-Intoleranzen unter Bosutinib-Behandlung zeigten.

Nutzen von Bosutinib für Patienten mit Resistenzen vs. Intoleranzen gegen die vorangegangene TKI-Therapie

Die Wirksamkeit von Bosutinib war bei Patienten mit Resistenz gegen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib schlechter als bei Patienten, die die vorherige Therapie aufgrund von Intoleranzen beendet hatten. Dieser Unterschied zeigt sich in allen Endpunkten und für die Gesamtpopulation sowie für Subpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Dabei muss in der Subpopulation wiederum die geringe Fallzahl beachtet werden.

Im assessment report der EMA wird erläutert, dass es offenbar eine hohe Kreuz-Resistenz zwischen Bosutinib und Dasatinib oder Nilotinib gäbe, da eine Effektivität der Behandlung mit Bosutinib vor allem bei jenen Patienten zu beobachten sei, die die vorangegangene TKI-Therapie aufgrund von Intoleranzen abgebrochen hätten. Aus den vorgelegten Unterlagen könne abgeleitet werden, dass Patienten der CP-CML mit den Mutationen F317L und E255V, die eine Dasatinib-Resistenz zur Folge haben, möglicherweise auf Bosutinib ansprechen. Von 10 auswertbaren Patienten mit Dasatinib-Resistenz konnte jedoch nur einer mit einer F317L BCR-ABL-Mutation ein MCyR unter Bosutinib bis zum Datenschnitt am 15. Februar 2012 erreichen oder erhalten. Eine bessere Wirksamkeit wurde bei Patienten mit Mutationen beobachtet, die zu einer Nilotinib Resistenz führen (Y253H, F359C/V). Von 12 Patienten mit diesen Mutationen, konnten 7 Patienten (58,3 %) ein MCyR unter Bosutinib erreichen oder erhalten. Für die E255K/V-Mutation scheint jedoch weder Bosutinib noch Nilotinib oder Dasatinib wirksam zu sein. Darüber hinaus betont die EMA, dass 2 Patienten der Subpopulation, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, Mutationen aufwiesen, die vermutlich zu einer Dasatinib-Resistenz geführt hätten. Diese beiden Patienten hätten unter Bosutinib ein Ansprechen erreicht.

4. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

Seitens der EMA werden im EPAR Myelosuppression, hepatische, gastrointestinale, kardiale und immunologische Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten.

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von CML-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet und überwacht werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Referenzen

Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol* 2009; 27 (35): 6041-51.

Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii72-7.

Cortes J, Quintas-Cardama A, Jabbour E, O'Brien S, Verstovsek S, Borthakur G, et al. The clinical significance of achieving different levels of cytogenetic response in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after failure to front-line therapy: is complete cytogenetic response the only desirable endpoint? *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2011; 11 (5): 421-6.

Cortes JE, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Kim DW, Turkina AG, Shen ZX, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood* 2011; 118 (17): 4567-76.

de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26 (20): 3358-63.

Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. 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 treated with imatinib [abstract]. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009; 114 (22): 1126.

Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 7; 355 (23): 2408-17.

Enright H, Davies SM, DeFor T, Shu X, Weisdorf D, Miller W, et al. 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* 1996; 88 (2): 714-20.

European Medicines Agency (EMA). CHMP assessment report: Bosutinib (Bosulif). Stand Januar 2013. London EMA, 2013.

Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29 (12): 1634-42.

Hehlmann R. How I treat CML blast crisis. *Blood* 2012; 120 (4): 737-47.

Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Dölken G, et al. DGHO-Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Oktober 2012. Berlin: DGHO, 2012.

Hochhaus A, Baerlocher G, Brümmendorf TH, Chalandon Y, le Coutre P, Dölken G, et al. DGHO-Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML) Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand Januar 2013. Berlin: DGHO, 2013.

Hochhaus A, Müller M, Sauße S. Chronische Myeloische Leukämie – Ratgeber für Patienten. Stand März 2012. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe e.V. (DLH), 2012 [http://www.leukaemie-hilfe.de/broschuereangebot.html?&no_cache=1&tx_drblob_pi1\[downloadUId\]=78](http://www.leukaemie-hilfe.de/broschuereangebot.html?&no_cache=1&tx_drblob_pi1[downloadUId]=78). Zugriff am 27.02.2013.

Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2010; 362 (24): 2260-70.

Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. Blood 2012; 119(15): 3403-12.

Leitner AA, Hehlmann R. Moderne Therapie der chronischen myeloischen Leukämie. Ein Beispiel für den Paradigmenwechsel in der Hämatonkologie. Internist 2011; 52 (2): 209-217.

Melo JV, Barnes DJ. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. Nat Rev Cancer 2007; 7 (6): 441-53.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Chronic Myelogenous Leukemia. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Stand Februar 2013. Fort Washington: NCCN, 2013.

Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. Haematologica 2009; 94 (2): 205-12.

Palandri F, Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Bassi S, et al. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. Haematologica 2008; 93 (12): 1792-6.

Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Shan J, Borthakur G, Thomas D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. Blood 2009; 113(25): 6315-21.

Rogers G, Hoyle M, Thompson Coon J, Moxham T, Liu Z, Pitt M, et al. Dasatinib and nilotinib for imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2012; 16(22): 1-410.

Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006; 108 (5): 1478-84.

Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362 (24): 2251-9.

Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99 (10): 3530-9.

Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340 (17): 1330-40.

Schrover RJ, Adena MA, Lourenco RD, Prince HM, Seymour JF, Wonder MJ. Development of a predictive population survival model according to the cytogenetic response rate for patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Leuk Lymphoma* 2006; 47 (6): 1069-81.

Thielen, N., Ossenkoppele, G. J., Schuurhuis, G. J., Jansen JJ. New insights into the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia: towards a path to cure. *The Netherlands journal of medicine* 2011; 69 (10): 430-40.

Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leukemia research* 2012; 36 (4): 438-42.

Trask PC, Cella D, Powell C, Reisman A, Whiteley J, Kelly V. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. *Leukemia research* 2013; 37 (1): 9-13.

Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. *Blood reviews* 2011; 25 (3): 139-46.

Wagner JE, Zahurak M, Piantadosi S, Geller RB, Vogelsang GB, Wingard JR, et al. Bone marrow transplantation of chronic myelogenous leukemia in chronic phase: evaluation of risks and benefits. *J Clin Onco* 1992; 10 (5): 779-89.

Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) Measurement System: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79.