

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Bosutinib (Bosulif[®])

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 4 A

*Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter
Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer
myeloischer Leukämie (Ph^+ CML) in der chronischen
Phase (CP)*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	10
Abkürzungsverzeichnis	28
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	32
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	33
4.2 Methodik	55
4.2.1 Fragestellung	55
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	57
4.2.3 Informationsbeschaffung	59
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	59
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	59
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	60
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	61
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	61
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	63
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	63
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	64
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	83
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	84
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	86
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	89
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	89
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	90
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	93
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	95
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	110
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	111
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT.....	112
4.3.1.3.1.2 Ansprechen – RCT	116
4.3.1.3.1.3 Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK).....	131
4.3.1.3.1.4 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT.....	135

4.3.1.3.1.5	Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) – RCT	139
4.3.1.3.1.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu) – RCT	148
4.3.1.3.1.7	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	176
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	210
4.3.1.3.2.1	Gesamtüberleben (OS) – RCT	216
4.3.1.3.2.2	Ansprechen – RCT	216
4.3.1.3.2.3	Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)	216
4.3.1.3.2.4	Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT	218
4.3.1.3.2.5	Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS) – RCT	218
4.3.1.3.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu) – RCT	218
4.3.1.3.2.7	Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT	220
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	229
4.3.2	Weitere Unterlagen	238
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	238
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	238
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	239
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	239
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	239
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	242
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	242
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	243
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	243
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	243
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	245
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	246
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	246
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	246
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	247
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	247
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	247
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	247

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	249
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	270
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	270
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	270
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	271
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	271
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	271
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	272
4.7	Referenzliste.....	273
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		278
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		282
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		284
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		285
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		298
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		308
Anhang 4-G : Ergänzende Tabellen und Abbildungen		331
G.1	MMR innerhalb von 24 Monaten einschließlich der Visite zu Woche 96	331
G.2	Dauer und Ausgang ausgewählter UE von besonderem Interesse	332
G.3	Ergebnisse für den Endpunkt UE basierend auf der mITT-Population.....	336
G.4	Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für betrachtete Ereigniszeitanalysen	361
G.4.1	Endpunkt OS, mITT-Population	361
G.4.2	Endpunkt OS, ITT-Population	361
G.4.3	Endpunkt Ansprechen (Zeit bis zum Ansprechen), mITT-Population.....	362
G.4.4	Endpunkt Ansprechen (Zeit bis zum Ansprechen), ITT-Population.....	364
G.4.5	Endpunkt Ansprechen (Dauer des Ansprechens), mITT-Population	366
G.4.6	Endpunkt Ansprechen (Dauer des Ansprechens), ITT-Population	367
G.4.7	Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/BK, mITT-Population.....	368
G.4.8	Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/BK, mITT-Population – Subgruppenanalysen.....	368
G.4.9	Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/BK, ITT-Population.....	369
G.4.10	Endpunkt EFS, mITT-Population.....	370
G.4.11	Endpunkt EFS, ITT-Population.....	370
G.4.12	Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (maßgebliche und alternative MID), mITT-Population	371
G.4.13	Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (maßgebliche und alternative MID), ITT-Population	372
G.4.14	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (maßgebliche MID), mITT-Population	373
G.4.15	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (maßgebliche MID), mITT-Population – Subgruppenanalysen.....	377
G.4.16	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (alternative MID), mITT-Population	379

G.4.17	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (maßgebliche MID), ITT-Population	382
G.4.18	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (alternative MID), ITT-Population	386
G.4.19	Endpunkt UE (Übersicht), Safety-Population	389
G.4.20	Endpunkt UE (Übersicht), Safety-Population – Subgruppenanalysen.....	390
G.4.21	Endpunkt UE (Übersicht – Sensitivitätsanalyse einschließlich progressassoziierter Ereignisse), Safety-Population	391
G.4.22	Endpunkt UE (SUE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population	393
G.4.23	Endpunkt UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population.....	396
G.4.24	Endpunkt UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population – Subgruppenanalysen.....	402
G.4.25	Endpunkt UE (Zum Therapieabbruch führenden UE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population.....	403
G.4.26	Endpunkt UE (UE mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population	405
G.4.27	Endpunkt UE (UE mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population – Subgruppenanalysen	419
G.4.28	Endpunkt UE (UE von besonderem Interesse), Safety-Population.....	431
G.4.29	Endpunkt UE (UE von besonderem Interesse), Safety-Population – Subgruppenanalysen.....	444
G.4.30	Endpunkt UE (Übersicht), mITT-Population	448
G.4.31	Endpunkt UE (SUE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population	449
G.4.32	Endpunkt UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population	455
G.4.33	Endpunkt UE (Zum Therapieabbruch führende UE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population	461
G.4.34	Endpunkt UE (UE mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population	464
G.4.35	Endpunkt UE (UE von besonderem Interesse), mITT-Population.....	479

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über den Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib auf Endpunktebene (Maßgebliche Analysen)	46
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung	58
Tabelle 4-3: Übersicht über die Definition und die Verwendung von Analysepopulationen ..	67
Tabelle 4-4: Kriterien zur Bestimmung des Ansprechens	71
Tabelle 4-5: Einteilung des Therapieansprechens.....	72
Tabelle 4-6: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen.....	74
Tabelle 4-7: In der Literatur für den FACT-Leu berichtete MID	78
Tabelle 4-8: In der Zulassungsstudie BFORE festgelegte UE von besonderem Interesse	79
Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	97
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	99
Tabelle 4-16: Gründe für Therapieabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.	103
Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauer beim vorliegenden Datenschnitt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	104
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	109
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	110
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt OS	112
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	112
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)	114
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechen	116

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	118
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum molekularen Ansprechen, einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population).....	120
Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das MMR, einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population).....	121
Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das MR ⁴ , einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population).....	122
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das MR ^{4,5} , einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population).....	123
Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des MMR – supportive Analyse zum Ansprechen)	124
Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum CCyR – supportive Analyse)	125
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das CCyR – supportive Analyse)	126
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK	131
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	132
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population).....	133
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt EFS	135
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	136
Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)	137
Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS	139
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-40: Rücklauf der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population).....	141
Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung um eine MID von 7 Punkten, einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population).....	143

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung, Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer alternativen MID von 10 Punkten).....	144
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM – supportive Analyse)	145
Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu	148
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	149
Tabelle 4-46: Rücklauf des FACT-Leu-Fragebogens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)	151
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung um die jeweils maßgebliche MID, einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)	159
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung, Sensitivitätsanalyse unter Verwendung alternativer MID).....	161
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM – supportive Analyse)	164
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt UE.....	176
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	178
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Übersicht)	180
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Übersicht – Sensitivitätsanalyse einschließlich progressassoziierter Ereignisse).....	181
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUE mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT).....	182
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT)	184
Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zum Therapieabbruch führende UE mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT)	188
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT).....	189

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von besonderem Interesse)	197
Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	217
Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	219
Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von CTCAE-Grad ≥ 3)	224
Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.).....	225
Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von besonderem Interesse)	228
Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	239
Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	240
Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	240
Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	241
Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	241
Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	243
Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	244
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	244
Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	246
Tabelle 4-74: Übersicht über den Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib auf Endpunktebene (Maßgebliche Analysen)	251
Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	270
Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien	273
Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BFORE	298
Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BFORE.....	309
Tabelle 4-79: MMR innerhalb von 24 Monaten einschließlich der Visite zu Woche 96 – Sensitivitätsanalyse	331
Tabelle 4-80: Ausgang und Dauer ausgewählter UE von besonderem Interesse.....	332

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Übersicht – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)	336
Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)	337
Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population).....	340
Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zum Therapieabbruch führende UE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)	344
Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)	346
Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von besonderem Interesse – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)	354

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Zusammensetzung des FACT-Leu.....	77
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	93
Abbildung 3: Flowchart für Studie BFORE.....	307
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Gesamtüberlebens in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	361
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Gesamtüberlebens in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	361
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MMR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	362
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR ⁴ (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	362
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR ^{4,5} (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	363
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum CCyR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	363
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MMR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	364
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR ⁴ (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	364
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR ^{4,5} (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	365
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum CCyR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	365
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (nur Responder) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	366
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (alle Patienten) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	366
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (nur Responder) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	367

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (alle Patienten) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	367
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	368
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Subgruppe der Patienten mit Alter < 65 Jahre in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	368
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Subgruppe der Patienten mit Alter \geq 65 Jahre in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	369
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	369
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot des EFS (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	370
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot des EFS (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	370
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um \geq 7 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) ..	371
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um \geq 10 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	371
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um \geq 7 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	372
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um \geq 10 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) ...	372
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um \geq 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) .	373
Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT SWB um \geq 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) .	373
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um \geq 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) .	374
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um \geq 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) .	374
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um \geq 4 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)..	375

Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscore um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	375
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	376
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 5 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	376
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $> 1,2$ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	377
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	377
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $< 0,8$ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	378
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	378
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	379
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) .	379
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017) .	380
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)..	380
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscore um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	381
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 12 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	381
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	382
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	382
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT SWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	383

Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	383
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	384
Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um ≥ 4 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	384
Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	385
Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 5 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	385
Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	386
Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	386
Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	387
Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscore um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	387
Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 12 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	388
Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	388
Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	389
Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	389
Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	390
Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Subgruppe der Patienten mit Alter < 65 Jahre in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	390
Abbildung 64: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Subgruppe der Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	391
Abbildung 65: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE (einschließlich progressassoziierter Ereignisse) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	391

Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (einschließlich progressassoziierter Ereignisse) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	392
Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE (einschließlich progressassoziierter Ereignisse) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	392
Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	393
Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	393
Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Herzkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	394
Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	394
Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	395
Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)....	395
Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	396
Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	396
Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	397
Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	397
Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	398
Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	398
Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	399

Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	399
Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	400
Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	400
Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	401
Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	401
Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $> 1,2$ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	402
Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	402
Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $< 0,8$ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	403
Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	403
Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	404
Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	404
Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	405
Abbildung 93: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	405
Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	406

Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Abdominalschmerz“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	406
Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	407
Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)....	407
Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	408
Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	408
Abbildung 100: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	409
Abbildung 101: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	409
Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Muskelkrämpfe“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	410
Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Myalgie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	410
Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Arthralgie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	411
Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	411
Abbildung 106: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	412
Abbildung 107: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ausschlag“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	412
Abbildung 108: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	413
Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	413
Abbildung 110: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	414
Abbildung 111: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	414

Abbildung 112: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Anämie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	415
Abbildung 113: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	415
Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	416
Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Periorbitalödem“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	416
Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	417
Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Kopfschmerz“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	417
Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	418
Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	418
Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	419
Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	419
Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	420
Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	420
Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	421
Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	421
Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	422

Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	422
Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	423
Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score < 0,8 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	423
Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	424
Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score > 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	424
Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score < 0,8 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	425
Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	425
Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score > 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	426
Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	426
Abbildung 136: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	427
Abbildung 137: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	427
Abbildung 138: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	428
Abbildung 139: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	428
Abbildung 140: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	429

Abbildung 141: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	429
Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	430
Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	430
Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	431
Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	431
Abbildung 146: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	432
Abbildung 147: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	432
Abbildung 148: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	433
Abbildung 149: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	433
Abbildung 150: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Erguss von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	434
Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Erguss von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	434
Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	435
Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	435
Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	436

Abbildung 155: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	436
Abbildung 156: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	437
Abbildung 157: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	437
Abbildung 158: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	438
Abbildung 159: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	438
Abbildung 160: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	439
Abbildung 161: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	439
Abbildung 162: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	440
Abbildung 163: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	440
Abbildung 164: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	441
Abbildung 165: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	441
Abbildung 166: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	442
Abbildung 167: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	442
Abbildung 168: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	443

Abbildung 169: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	443
Abbildung 170: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	444
Abbildung 171: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	444
Abbildung 172: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	445
Abbildung 173: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	445
Abbildung 174: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	446
Abbildung 175: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	446
Abbildung 176: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	447
Abbildung 177: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	447
Abbildung 178: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	448
Abbildung 179: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	448
Abbildung 180: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	449
Abbildung 181: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	449
Abbildung 182: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE mit dem PT „Pneumonie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	450
Abbildung 183: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	450
Abbildung 184: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Herzkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	451

Abbildung 185: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	451
Abbildung 186: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	452
Abbildung 187: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	452
Abbildung 188: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	453
Abbildung 189: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	453
Abbildung 190: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	454
Abbildung 191: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	454
Abbildung 192: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	455
Abbildung 193: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	455
Abbildung 194: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	456
Abbildung 195: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	456
Abbildung 196: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	457
Abbildung 197: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	457
Abbildung 198: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	458

Abbildung 199: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	458
Abbildung 200: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Anämie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	459
Abbildung 201: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	459
Abbildung 202: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	460
Abbildung 203: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	460
Abbildung 204: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	461
Abbildung 205: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	461
Abbildung 206: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	462
Abbildung 207: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	462
Abbildung 208: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	463
Abbildung 209: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	463
Abbildung 210: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	464
Abbildung 211: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	464
Abbildung 212: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	465
Abbildung 213: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Abdominalschmerz“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	465

Abbildung 214: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	466
Abbildung 215: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	466
Abbildung 216: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	467
Abbildung 217: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	467
Abbildung 218: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	468
Abbildung 219: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	468
Abbildung 220: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Muskelkrämpfe“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	469
Abbildung 221: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Arthralgie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	469
Abbildung 222: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Myalgie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	470
Abbildung 223: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	470
Abbildung 224: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ in der Studie BFORE, mITT- Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	471
Abbildung 225: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ausschlag“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	471
Abbildung 226: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Studie BFORE, mITT- Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	472
Abbildung 227: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	472
Abbildung 228: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	473
Abbildung 229: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Periorbitalödem“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	473
Abbildung 230: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT- Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	474

Abbildung 231: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).	474
Abbildung 232: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Anämie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	475
Abbildung 233: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	475
Abbildung 234: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	476
Abbildung 235: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Kopfschmerz“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)	476
Abbildung 236: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	477
Abbildung 237: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	477
Abbildung 238: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	478
Abbildung 239: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	478
Abbildung 240: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	479
Abbildung 241: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	479
Abbildung 242: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	480
Abbildung 243: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	480
Abbildung 244: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	481
Abbildung 245: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	481

Abbildung 246: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Erguss von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	482
Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Erguss von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	482
Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	483
Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	483
Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	484
Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	484
Abbildung 252: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	485
Abbildung 253: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	485
Abbildung 254: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	486
Abbildung 255: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	486
Abbildung 256: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	487
Abbildung 257: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	487
Abbildung 258: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	488
Abbildung 259: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	488

Abbildung 260: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	489
Abbildung 261: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	489
Abbildung 262: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	490
Abbildung 263: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	490
Abbildung 264: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	491
Abbildung 265: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017).....	491

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl, <i>ABL</i>	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (Protein, <i>Gen</i>)
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANE	Nicht anderswo klassifiziert
AP	Akzelerierte Phase
ARD	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartataminotransferase
Bcr, <i>BCR</i>	Breakpoint Cluster Region (Protein, <i>Gen</i>)
BK	Blastenkrise
BMI	Body Mass Index
CCA	Klonale Chromosomenanomalie (Clonal Chromosome Abnormality)
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
cDNA	Komplementäre Desoxyribonukleinsäure (Complementary Deoxyribonucleic Acid)
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CML	Chronische myeloische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CP	Chronische Phase
CRO	Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EFS	Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival)
EG	Europäische Gemeinschaft
ELN	European LeukemiaNet

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens
EU-CTR	European Clinical Trials Register
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
EWB	Emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being)
FACIT	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System
FACT	Functional Assessment of Cancer Therapy
FACT-G	Functional-Assessment-of-Cancer Therapy – General
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia
FWB	Funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLGT	Begriff für die Gruppe hoher Ebene (High Level Group Term)
HLT	HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term)
HR	Hämatologisches Ansprechen (Hematologic Response) Hazard Ratio
ICF	Formblatt zur Patienteneinwilligung (Informed Consent Form)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
IDMC	Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (Independent Data Monitoring Committee)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Internationaler Standard
ITT	Intention to Treat
IVRS	Interaktives Voice Response System
KI	Konfidenzintervall
LeuS	Leukämiespezifische Skala
LS-Mean	Least-Square-Mittelwert
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference

Abkürzung	Bedeutung
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response)
mITT	Modified Intention to Treat
MMR (MR ³)	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MMRM	Mixed Models for Repeated Measures
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
MR ⁴	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten < 0,01 %
MR ^{4,5}	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten < 0,0032 %
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n. b.	Nicht berechenbar
NA	Nicht zutreffend
OR	Odds Ratio
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PRO	Patient Reported Outcomes
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
PWB	Physisches Wohlbefinden (Physical Well-being)
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
RT-qPCR	Reverse-Transkriptase-quantitative-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standard MedDRA Query
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)

Abkürzung	Bedeutung
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TOI	Trial Outcome Index
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZNS	Zentralnervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

FRAGESTELLUNG

Ziel des vorliegenden Moduls ist die Bewertung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).

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

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

Die Indikationserweiterung zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, wurde von der Europäischen Kommission am 23. April 2018 erteilt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib fest. Pfizer hat unter diesen Alternativen Imatinib als Vergleichstherapie ausgewählt.

Die zulassungsbegründende Studie für das neue Anwendungsgebiet ist die Studie BFORE. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte klinische Phase-III-Studie, in der Bosutinib und Imatinib als Therapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP mit Nachweis von Breakpoint Cluster Region (BCR)-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (ABL)-Transkripten verglichen wurden. Diese Studie beinhaltet somit einen direkten Vergleich zu Imatinib, der im Rahmen dieser Nutzenbewertung präsentiert wird.

Folgende patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE) wurden berücksichtigt:

- Mortalität:
 - Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)
- Morbidität
 - Ansprechen auf die Therapie

- Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)
- Ereignisfreies Überleben (EFS, Event-free Survival)
- Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
 - Schwerwiegende UE (SUE), einschließlich häufiger SUE nach SOC und PT (d. h. nach Systemorganklasse [System Organ Class] und bevorzugten Begriffen [Preferred Terms] gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities [MedDRA])
 - UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (schwere UE), einschließlich häufiger schwerer UE nach SOC und PT
 - Zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich häufiger schwerer Ereignisse nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - UE von besonderem Interesse

DATENQUELLEN

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

EIN-/AUSSCHLUSSKRITERIEN FÜR STUDIEN

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

Neben der zulassungsbegründenden Studie BFORE wurde im Rahmen der Recherchen keine weitere Evidenz identifiziert, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant ist.

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

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

Die relevanten Ergebnisse der Studie BFORE zu Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität werden auf der Basis der modifizierten Intention to treat (mITT)-Population¹ berichtet; diese umfasst nur Ph⁺ Patienten und entspricht somit der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation. Die Ergebnisse zu UE werden dagegen auf der Basis der Safety-Population² berichtet, die auch Patienten ohne Nachweis des Ph-Chromosoms sowie Patienten mit atypischen *BCR-ABL*-Transkripten beinhaltet. Dieses Vorgehen ist konsistent mit der Betrachtungsweise im Rahmen der Zulassung.

Ergänzend werden für die Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch Analysen auf Basis der ITT-Population³ betrachtet. Für die UE werden zudem zusätzlich Analysen auf Basis der mITT-Population präsentiert, um eine Prüfung von Nutzen- und Schadensaspekten auch auf Basis einer einzigen Population zu ermöglichen. Die entsprechenden Analysen sind als Sensitivitätsanalysen aufzufassen, die vor allem der Überprüfung der Robustheit des Therapieeffektes dienen. Des Weiteren werden supportive Analysen durchgeführt, die als ergänzende Analysen z. B. weitere medizinische Aspekte des Therapieeffektes beleuchten.

Die Sensitivitätsanalysen und supportiven Analysen werden nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen und es werden hierfür auch keine Subgruppen betrachtet.

Für alle anderen Auswertungen werden, um eventuelle Effektmodifikationen identifizieren zu können, Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht, Region und Sokal-Score durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

¹ Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und b2a2- und/oder b3a2-Transkripten sowie > 0 *BCR-ABL*-Transkripten zu Studienbeginn (Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung).

² Die Safety-Population umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention).

³ Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten (Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung).

ERGEBNISSE ZUM MEDIZINISCHEN NUTZEN UND MEDIZINISCHEN ZUSATZNUTZEN

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen aus Abschnitt 4.3.1.3 zusammengefasst. Die Ergebnisse beruhen auf der zulassungsbegründenden Studie BFORE, bei der es sich um eine laufende Studie mit geplantem Studienende im Jahr 2020 handelt. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse beruhen auf dem aktuellsten verfügbaren Datenschnitt vom 12.07.2017. Die mediane Behandlungsdauer in der mITT-Population belief sich zu diesem Zeitpunkt auf 96 Wochen im Bosutinib-Arm und auf 93 Wochen im Imatinib-Arm.

MORTALITÄT

Gesamtüberleben (OS)

Die Daten zum OS waren beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif, so dass in diesem Fall keine belastbaren Aussagen zur Mortalität getroffen werden können.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt verstarben im Bosutinib-Arm 3 Patienten (1 %) und im Imatinib-Arm 9 Patienten (4 %). Tendenziell liegt ein Überlebensvorteil für die Patienten im Bosutinib-Arm im Vergleich zu den Patienten im Imatinib-Arm vor (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 0,33 [0,09; 1,23]; $p = 0,0828$).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der ITT-Population sind hiermit konsistent.

MORBIDITÄT

Ansprechen

Im Rahmen des Ansprechens werden das gute molekulare Ansprechen (MMR, Major Molecular Response), das tiefe molekulare Ansprechen (MR⁴, Deep Molecular Response) mit *BCR-ABL*-Transkripten < 0,01 % und das tiefe molekulare Ansprechen (MR^{4,5}, Deep Molecular Response) mit *BCR-ABL*-Transkripten < 0,0032 % betrachtet.

Als maßgebliche Analyse für die Nutzenbewertung wird jeweils die Zeit bis zum Ansprechen sowie das Ansprechen nach 24 Monaten (d. h. dem Ansprechen bei der Visite zu Monat 24 bzw. Woche 96)⁴ herangezogen. Supportiv erfolgt eine kumulative Analyse des Ansprechens innerhalb von 24 Monaten (d. h. des Ansprechen bis Monat 24 bzw. Woche 96 der Studie), sowie eine Analyse des Ansprechens nach 12 und 18 Monaten. Für das MMR wird zudem die Dauer des Ansprechens ausgewertet. Darüber hinaus wird auch die Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und das zytogenetische Ansprechen innerhalb von 24 Monaten betrachtet. Diese Analysen werden ebenfalls als supportive Analysen angesehen.

⁴ Hierbei handelt es sich um den spätesten möglichen Zeitpunkt beim betrachteten Datenschnitt.

Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

Zeit bis zum Ansprechen

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum MMR ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,08; 1,66]; $p = 0,0072$). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MMR erreichten (70 %), wiesen dieses im Median nach 25 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MMR erreichten (61 %), wiesen dieses im Median nach 39 Wochen auf.

Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Responder-Analysen

Nach 24 Monaten war der Anteil der Patienten in der mITT-Population, die ein MMR erreichten, im Bosutinib-Arm mit 62 % signifikant höher als im Imatinib-Arm mit 53 % (OR [95 %-KI]: 1,44 [1,00; 2,06]; $p = 0,0495$).

Beim MMR innerhalb von 24 Monaten, also bei der kumulativen Betrachtung des Ansprechens, ergab sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR [95 %-KI]: 1,43 [0,99; 2,07]; $p = 0,0575$). Auch beim MMR nach 18 Monaten wurde in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm verzeichnet (OR [95 %-KI]: 1,43 [1,00; 2,04]; $p = 0,0512$). Beim MMR nach 12 Monaten war der Vorteil für den Bosutinib-Arm signifikant (OR [95 %-KI]: 1,55 [1,07; 2,23]; $p = 0,0197$).

Darüber hinaus zeigte sich bei den Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population zu allen drei Zeitpunkten (MMR nach 12, 18 und 24 Monaten) ebenso wie bei der kumulativen Betrachtung (MMR innerhalb von 24 Monaten) jeweils ein signifikanter Vorteil für Bosutinib.

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des MMR der Patienten in der mITT-Population, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MMR erreichten, unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen nicht (HR [95 %-KI]: 1,50 [0,44; 5,14]; $p = 0,5183$), wobei nur ein geringer Anteil der Patienten das Ansprechen beim vorliegenden Datenschnitt wieder verloren hatte (4 % im Bosutinib-Arm und 3 % im Imatinib-Arm), so dass die Daten diesbezüglich noch als unreif zu betrachten sind. Die Ergebnisse in der ITT-Population sind in Bezug auf die Dauer des Ansprechens konsistent.

Berücksichtigt man bei der Dauer des Ansprechens dagegen alle Patienten, auch Patienten ohne MMR, und nimmt für letztere eine Dauer des Ansprechens von Null an, ergibt sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm (HR 0,81 [0,60; 1,09]; $p = 0,0854$) und in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm (HR 0,80 [0,61; 1,05]; $p = 0,0487$).

Tiefes molekulares Ansprechen (MR⁴)

Zeit bis zum Ansprechen

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum MR⁴ ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,02; 1,82]; p = 0,0381). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MR⁴ erreichten (41 %), wiesen dieses im Median nach 49 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MR⁴ erreichten (33 %), wiesen dieses im Median nach 72 Wochen auf.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind diesbezüglich konsistent.

Responder-Analysen

Nach 24 Monaten zeigte sich in der mITT-Population für das MR⁴ kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95 %-KI]: 1,38 [0,94; 2,04]; p = 0,1042). Tendenziell war der Anteil der Patienten, die ein MR⁴ erreichten, mit 33 % im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm mit 27 %.

Auch beim MR⁴ innerhalb von 24 Monaten zeigte sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm (OR [95 %-KI]: 1,42 [0,97; 2,08]; p = 0,0734), ebenso wie beim MR⁴ nach 18 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,39 [0,90; 2,14]; p = 0,1346). Beim MR⁴ nach 12 Monaten war der Vorteil für den Bosutinib-Arm signifikant (OR [95 %-KI]: 1,88 [1,15; 3,08]; p = 0,0115).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population war beim MR⁴ nach 12 Monaten sowie beim MR⁴ innerhalb von 24 Monaten jeweils ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Bosutinib nachweisbar. Für das MR⁴ nach 18 und 24 Monaten ergab sich jeweils ein tendenzieller Effekt zugunsten von Bosutinib.

Tiefes molekulares Ansprechen (MR^{4,5})

Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum MR^{4,5} unterschied sich in der mITT-Population nicht signifikant zwischen den Studienarmen, wenngleich sich tendenziell ein Effekt zugunsten von Bosutinib zeigte (HR [95 %-KI]: 1,44 [0,99; 2,10]; p = 0,0545). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MR^{4,5} erreichten (26 %), wiesen dieses im Median nach 61 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MR^{4,5} erreichten (19 %), wiesen dieses im Median nach 73 Wochen auf.

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population liefert diesbezüglich konsistente Ergebnisse.

Responder-Analysen

Beim MR^{4,5} nach 24 Monaten ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95 %-KI]: 1,14 [0,66; 1,98]; p = 0,6339). Zu diesem Zeitpunkt wiesen 13 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 11 % der Patienten im Imatinib-Arm ein MR^{4,5} auf.

Auch beim MR^{4,5} innerhalb von 24 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,48 [0,92; 2,37]; p = 0,1028) und beim MR^{4,5} nach 18 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,67 [0,89; 3,15]; p = 0,1098) ergab sich in der mITT-Population jeweils kein signifikanter Behandlungseffekt. Dagegen war der Anteil der Patienten mit einem MR^{4,5} nach 12 Monaten im Bosutinib-Arm signifikant höher als im Imatinib-Arm (OR [95 %-KI]: 2,53 [1,10; 5,81]; p = 0,0291).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind mit den Ergebnissen in der mITT-Population konsistent; auch hier zeigte sich lediglich nach 12 Monaten ein signifikanter Behandlungseffekt.

Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)

Zeit bis zum Ansprechen

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum kompletten zytogenetischen Ansprechen (CCyR, Complete Cytogenetic Response) ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,10; 1,63]; p = 0,0030). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein CCyR erreichten (83 %), wiesen dieses im Median nach 24 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein CCyR erreichten (77 %), wiesen dieses im Median ebenfalls nach 24 Wochen auf.

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wird in der Ergebnistabelle nur aus Konsistenzgründen präsentiert. Aufgrund der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten in der ITT-Population zu Studienbeginn jedoch kein Ph-Chromosom nachgewiesen wurde, stellt das CCyR in der ITT-Population keine sinnvolle Bewertungsgröße dar.

Responder-Analysen

Analysen des CCyR nach 12, 18 und 24 Monaten wurden nicht vorgenommen, da zu diesen Zeitpunkten bei Patienten, die bereits ein CCyR erreicht hatten, eine erneute Untersuchung von Knochenmarksaspirat nur unter Umständen vorgesehen war. Somit wird das CCyR ausschließlich kumulativ betrachtet.

In Bezug auf das CCyR innerhalb von 24 Monaten ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95 %-KI]: 1,43 [0,92; 2,23]; p = 0,1121). Tendenziell war der Anteil der Patienten mit CCyR nach 24 Monaten mit 82 % im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm mit 76 %.

Die Sensitivitätsanalyse des CCyR auf Basis der ITT-Population stellt, wie bereits im Kontext der Zeit bis zum CCyR beschrieben, keine sinnvolle Bewertungsgröße dar.

Transformation in die AP/ BK

Die Daten für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK waren beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif, so dass derzeit kein Nachweis eines Behandlungseffektes zu erwarten ist.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt zeigten in der mITT-Population 2 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 3 % der Patienten im Imatinib-Arm während der Studie eine Transformation in die AP/ BK. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,29; 2,45]; $p = 0,7503$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind diesbezüglich konsistent.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Daten für den Endpunkt EFS waren beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif, so dass noch kein Nachweis eines Behandlungseffektes zu erwarten ist.

Es ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,36; 1,48]; $p = 0,3797$). Ein relevantes Ereignis zeigten während der Studie 5 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 7 % der Patienten im Imatinib-Arm. Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population bestätigt diese Ergebnisse.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Es wurde für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um eine Minimal Important Difference (MID) von 7 Punkten weder bei der Analyse auf Basis der mITT-Population noch bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen identifiziert. Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis einer MID von 10 Punkten waren die Ergebnisse ebenfalls konsistent.

Zudem wurde auch bei der supportiven Analyse der Änderung der EQ-5D VAS gegenüber ihrem Ausgangswert mittels Mixed Models for Repeated Measures (MMRM) kein signifikanter Einfluss der Studientherapie festgestellt.

GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT**Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu**

Für die betrachteten Subskalen und Summenscores des FACT-Leu zeigten sich bei der Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung um die jeweilige MID weder bei der Analyse auf Basis der mITT-Population noch bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den betrachteten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer MID zeigte sich ebenfalls ein konsistentes Bild.

Zudem wurde auch bei den supportiven Analysen mittels MMRM bei keiner der Subskalen oder Summenskalen ein Einfluss der Studientherapie auf die jeweilige Änderung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt.

UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Neben den naiven Prozentanteilen wurden für die Auswertung der UE Ereigniszeitanalysen durchgeführt, die für die Bewertung der Behandlungsunterschiede herangezogen werden. Innerhalb der diversen betrachteten Einteilungen der UE zeigten unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib Nachteile in Bezug auf Leberwerte (UE von besonderem Interesse; häufige UE; häufige schwere UE; häufige zum Therapieabbruch führende UE), gastrointestinale Ereignisse (UE von besonderem Interesse; häufige UE; häufige schwere UE), Herzerkrankungen (häufige SUE), Hautausschlag (UE von besonderem Interesse, häufige UE), sowie in Bezug auf Thrombozytopenie (häufige UE). Vorteile unter Bosutinib ergaben sich in Bezug auf Ödeme bzw. Periorbitalödeme (UE von besonderem Interesse; häufige UE) sowie Muskelspasmen und Myalgien (häufige UE).

Als Übersicht werden im Folgenden für die Kategorie der SUE, der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und der zum Therapieabbruch führenden UE zunächst jeweils die Gesamtergebnisse (ohne weitere Unterteilung nach SOC und PT) beschrieben. Im Anschluss hieran werden für diese drei Einteilungen jeweils die häufigen Ereignisse auf Ebene der SOC und PT präsentiert⁵, bei denen ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bestand. Ebenfalls auf Ebene der SOC und PT werden jegliche häufige UE⁵ (ohne Einschränkungen auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.) bei Vorliegen signifikanter Unterschiede berichtet. Außerdem werden alle UE von besonderem Interesse, die im Studienprotokoll vorab definiert wurden, betrachtet.

Übersicht

Das Risiko für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE war unter Bosutinib jeweils signifikant höher als unter Imatinib. SUE traten im Bosutinib-Arm bei 26 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 18 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,02; 2,12]; $p = 0,0368$). Schwere UE traten unter Bosutinib bei 64 % und unter Imatinib bei 48 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 1,64 [1,30; 2,07]; $p < 0,0001$). Zum Therapieabbruch führten UE bei 19 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 11 % der Patienten im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,67 [1,06; 2,62]; $p = 0,0244$).

Häufige SUE

Hinsichtlich häufiger SUE zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ausschließlich bei der SOC „Herzerkrankungen“. Entsprechende Ereignisse

⁵ Als „häufig“ werden UE betrachtet, deren Inzidenz in mindestens einem Studienarm einen festgelegten Schwellenwert erreicht bzw. überschreitet. Für SUE sowie zum Therapieabbruch führende UE wurde als Schwellenwert jeweils 2 %, für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) wurde als Schwellenwert 5 % und für jegliche UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.) wurde als Schwellenwert 15 % zugrunde gelegt.

traten bei 4 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei < 1 % der Patienten im Imatinib-Arm auf. Das Risiko für Herzerkrankungen war somit unter Bosutinib signifikant höher (HR [95 %-KI]: 10,44 [1,33; 81,86]; p = 0,0056).

Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich häufiger schwerer UE bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der SOC „Untersuchungen“, dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“, dem PT „Lipase erhöht“, dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“, dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“, dem PT „Thrombozytopenie“, der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt“ und dem PT „Diarrhö“. Die beobachteten Unterschiede zeigen jeweils einen Nachteil von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Schwere UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 39 % der Patienten unter Bosutinib und bei 19 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,71; 3,35]; p < 0,0001). Schwere UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 15,10 [5,48; 41,65]; p < 0,0001). Schwere UE mit dem PT „Lipase erhöht“ traten bei 11 % der Patienten unter Bosutinib und bei 5 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; p = 0,0100). Schwere UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ traten bei 10 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 5,42 [2,08; 14,06]; p = 0,0001). Schwere UE mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ traten bei 6 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,09 [1,12; 8,51]; p = 0,0215).

Schwere UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ traten bei 9 % der Patienten unter Bosutinib und bei 4 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,24 [1,09; 4,57]; p = 0,0233).

Schwere UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 12 % der Patienten unter Bosutinib und bei 4 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,24 [1,59; 6,61]; p = 0,0006). Schwere UE mit dem PT „Diarrhö“ traten bei 8 % der Patienten unter Bosutinib und bei 1 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; p < 0,0001).

Häufige zum Therapieabbruch führende UE

Hinsichtlich häufiger zum Therapieabbruch führender UE ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der SOC „Untersuchungen“ und dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“. Das Risiko für diese beiden Ereignisse war unter Bosutinib jeweils signifikant höher als unter Imatinib.

Zum Therapieabbruch führende UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 9 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 3 % der Patienten im Imatinib-Arm auf (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,27; 6,38]; p = 0,0076). Zum Therapieabbruch führende UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 3 % der Patienten unter Bosutinib und bei 0 % der Patienten unter Imatinib auf (relatives Risiko [RR] [95 %-KI]: 22,74 [1,35; 383,99]; p = 0,0303).

Häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)

Hinsichtlich der sonstigen häufigen UE zeigten sich sowohl Effekte zugunsten als auch Effekte zuungunsten Bosutinib.

Ein signifikant höheres Risiko für UE bestand unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, dem PT „Diarrhö“, dem PT „Abdominalschmerz“, der SOC „Untersuchungen“, dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“, dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“, dem PT „Lipase erhöht“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, dem PT „Ausschlag“, dem PT „Thrombozytopenie“, dem PT „Kopfschmerz“ und der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“.

UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 83 % der Patienten unter Bosutinib und bei 65 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,57; 2,36]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Diarrhö“ traten bei 72 % der Patienten unter Bosutinib und bei 36 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,41 [2,66; 4,37]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Abdominalschmerz“ traten bei 19 % der Patienten unter Bosutinib und bei 8 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,70; 4,77]; $p < 0,0001$).

UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 63 % der Patienten unter Bosutinib und bei 52 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,44 [1,15; 1,81]; $p = 0,0013$). UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 32 % der Patienten unter Bosutinib und bei 5 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 6,92 [3,93; 12,19]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ traten bei 23 % der Patienten unter Bosutinib und bei 6 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,93 [2,30; 6,72]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Lipase erhöht“ traten bei 16 % der Patienten unter Bosutinib und bei 10 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,76 [1,08; 2,87]; $p = 0,0204$). Der Effekt beim PT „Lipase erhöht“ wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des HR nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten bei 51 % der Patienten unter Bosutinib und bei 39 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,20; 2,01]; $p = 0,0006$). UE mit dem PT „Ausschlag“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,12; 2,57]; $p = 0,0124$).

UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ traten bei 24 % der Patienten unter Bosutinib und bei 12 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,38 [1,55; 3,65]; $p < 0,0001$).

UE mit dem PT „Kopfschmerz“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,03; 2,36]; $p = 0,0362$). Dieser Effekt wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht

schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des HR nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten bei 32 % der Patienten unter Bosutinib und bei 22 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,11; 2,16]; $p = 0,0095$). Dieser Effekt wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des HR nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

Ein signifikant geringeres Risiko für UE bestand unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, dem PT „Muskelspasmen“, dem PT „Myalgie“, dem PT „Neutropenie“, der SOC „Augenerkrankungen“ und dem PT „Periorbitalödem“.

UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ traten bei 34 % der Patienten unter Bosutinib und bei 60 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,29; 0,49]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Muskelspasmen“ traten bei 4 % der Patienten unter Bosutinib und bei 28 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,06; 0,22]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Myalgie“ traten bei 4 % der Patienten unter Bosutinib und bei 17 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43]; $p < 0,0001$).

UE mit dem PT „Neutropenie“ traten bei 10 % der Patienten unter Bosutinib und bei 17 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,35; 0,92]; $p = 0,0191$). Dieser Effekt wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig unterhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ traten bei 15 % der Patienten unter Bosutinib und bei 43 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Periorbitalödem“ traten bei 1 % der Patienten unter Bosutinib und bei 15 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,24]; $p < 0,0001$).

UE von besonderem Interesse

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigten sich bei der Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, Ergüssen, Hämorrhagien, Hypersensitivitäten, Hypertonien, Infektionen, kardialen Ereignissen und Myelosuppressionen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Behandlungsoptionen.

In Bezug auf Ausschläge zeigte sich bei Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 1,70 [1,24; 2,32]; $p = 0,0009$); entsprechende Ereignisse traten bei 37 % der Patienten unter Bosutinib und bei 24 % der Patienten unter Imatinib auf. Bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsmethoden (HR [95 %-KI]:

0,80 [0,21; 2,97]; $p = 0,7332$); entsprechende Ereignisse traten bei 1 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf.

In Bezug auf Beeinträchtigungen der Leberfunktion zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 42 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,68 [2,53; 5,33]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, die entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, lag im Bosutinib-Arm bei 26 % und im Imatinib-Arm bei 4 % (HR [95 %-KI]: 7,01 [3,71; 13,25]; $p < 0,0001$). Bei einer zusätzlichen Analyse der Dauer der Beeinträchtigungen der Leberfunktion zeigte sich jedoch, dass diese Ereignisse im Bosutinib-Arm zumeist deutlich schneller abklagen als im Imatinib-Arm (vgl. Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen; Seite 46 ff.).

Bei Betrachtung der gastrointestinalen Ereignisse zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 78 % der Patienten unter Bosutinib und bei 56 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,72; 2,64]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, die entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, lag im Bosutinib-Arm bei 8 % und im Imatinib-Arm bei 1 % (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; $p < 0,0001$). Die gastrointestinalen Ereignisse waren allerdings in beiden Studienarmen zumeist nur von kurzer Dauer (vgl. Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen; Seite 46 ff.).

In Bezug auf Ödeme zeigte sich bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads unter Bosutinib ein signifikant geringeres Risiko als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,16; 0,35]; $p < 0,0001$). Entsprechende Ereignisse traten bei 13 % der Patienten unter Bosutinib und bei 41 % der Patienten unter Imatinib auf. Bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,43 [0,24; 8,57]; $p = 0,6957$). Entsprechende Ereignisse traten in beiden Studienarmen etwa bei 1 % der Patienten auf.

In Bezug auf vaskuläre Ereignisse zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 6 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,55 [0,99; 6,58]; $p = 0,0448$). Entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 2 % der Patienten unter Bosutinib und bei < 1 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 6,66 [0,80; 55,51]; $p = 0,0431$). Trotz des jeweils signifikanten Log-Rank-Tests, wird der beobachtete Effekt bei den vaskulären Ereignissen, sowohl in Bezug auf Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads als auch in Bezug auf Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , basierend auf der Tatsache, dass das Konfidenzintervall des HR jeweils die 1 umfasst, nicht als fazitrelevant betrachtet.

SCHLUSSFOLGERUNGEN ZUM ZUSATZNUTZEN UND ZUM THERAPEUTISCH BEDEUTSAMEN ZUSATZNUTZEN

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Bosutinib erfolgt unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht über den Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib auf Endpunktebene (Maßgebliche Analysen)

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
<u>MORTALITÄT^a</u>		
OS		
Dauer des Gesamtüberlebens	HR: 0,33 [0,09; 1,23]; 0,0828	nicht belegt
<u>MORBIDITÄT^a</u>		
Ansprechen		
MMR		
Zeit bis zum MMR	HR: 1,34 [1,08; 1,66]; 0,0072	geringer Zusatznutzen
MMR nach 24 Monaten	OR: 1,44 [1,00; 2,06]; 0,0495	geringer Zusatznutzen
MR⁴		
Zeit bis zum MR ⁴	HR: 1,36 [1,02; 1,82]; 0,0381	geringer Zusatznutzen
MR ⁴ nach 24 Monaten	OR: 1,38 [0,94; 2,04]; 0,1042	nicht belegt
MR^{4,5}		
Zeit bis zum MR ^{4,5}	HR: 1,44 [0,99; 2,10]; 0,0545	nicht belegt
MR ^{4,5} nach 24 Monaten	OR: 1,14 [0,66; 1,98]; 0,6339	nicht belegt
Transformation in die AP/ BK		
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK	HR 0,84 [0,29; 2,45]; 0,7503	nicht belegt
EFS		
Dauer des EFS	HR 0,73 [0,36; 1,48]; 0,3797	nicht belegt

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	HR: 1,02 [0,77; 1,36]; 0,8995	nicht belegt
<u>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT^a</u>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu		
Zeit bis zur Verschlechterung um die MID		
FACT PWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,00 [0,79; 1,26]; 0,9974	nicht belegt
FACT SWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,06 [0,83; 1,34]; 0,6452	
FACT EWB (MID: 2 Punkte)	HR: 0,93 [0,72; 1,20]; 0,5622	
FACT FWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,06 [0,84; 1,34]; 0,6523	
FACT LeuS (MID: 4 Punkte)	HR: 0,89 [0,69; 1,15]; 0,3870	
FACT-G-Gesamtscore (MID: 3 Punkte)	HR: 1,05 [0,84; 1,32]; 0,6312	
FACT-Leu-Gesamtscore (MID: 6 Punkte)	HR: 0,96 [0,76; 1,22]; 0,7655	
FACT-Leu-TOI (MID: 5 Punkte)	HR: 0,91 [0,72; 1,16]; 0,4535	
<u>UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE^b</u>		
SUE		
Jegliches SUE	HR: 1,47 [1,02; 2,12]; 0,0368	geringerer Nutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,76 [0,39; 1,48]; 0,4160	nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT ^c	HR: 2,63 [0,94; 7,40]; 0,0563	nicht belegt
SOC: Herzerkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 10,44 [1,33; 81,86]; 0,0056	geringerer Nutzen
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,92 [0,58; 6,39]; 0,2783	nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,58 [0,52; 4,83]; 0,4201	nicht belegt

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 4,01 [0,85; 18,89]; 0,0573	nicht belegt
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Jegliches schwere UE	HR: 1,64 [1,30; 2,07]; < 0,0001	geringerer Nutzen
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 2,39 [1,71; 3,35]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Alaninaminotransferase erhöht	HR: 15,10 [5,48; 41,65]; < 0,0001	
PT: Lipase erhöht	HR: 2,31 [1,20; 4,45]; 0,0100	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	HR: 5,42 [2,08; 14,06]; 0,0001	
PT: Thrombozytenzahl vermindert	HR: 3,09 [1,12; 8,51]; 0,0215	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,74 [0,49; 1,13]; 0,1605	nicht belegt
PT: Neutropenie	HR: 0,59 [0,32; 1,08]; 0,0873	geringerer Nutzen
PT: Thrombozytopenie	HR: 2,24 [1,09; 4,57]; 0,0233	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT ^c	HR: 3,24 [1,59; 6,61]; 0,0006	geringerer Nutzen
PT: Diarrhö	HR: 11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075	nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,36 [0,63; 2,97]; 0,4316	nicht belegt
Zum Therapieabbruch führende UE		
Jegliche zum Therapieabbruch führende UE	HR: 1,67 [1,06; 2,62]; 0,0244	geringerer Nutzen
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 2,85 [1,27; 6,38]; 0,0076	geringerer Nutzen
PT: Alaninaminotransferase erhöht	RR ^d : 22,74 [1,35; 383,99]; 0,0303	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	RR ^d : 14,83 [0,85; 258,40]; 0,0644	nicht belegt

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
Häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,93 [1,57; 2,36]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Diarrhö	HR: 3,41 [2,66; 4,37]; < 0,0001	
PT: Übelkeit	HR: 0,92 [0,70; 1,21]; 0,5501	nicht belegt
PT: Abdominalschmerz	HR: 2,85 [1,70; 4,77]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Erbrechen	HR: 1,11 [0,74; 1,65]; 0,6221	nicht belegt
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,44 [1,15; 1,81]; 0,0013	geringerer Nutzen
PT: Alaninaminotransferase erhöht	HR: 6,92 [3,93; 12,19]; < 0,0001	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	HR: 3,93 [2,30; 6,72]; < 0,0001	
PT: Lipase erhöht	HR: 1,76 [1,08; 2,87]; 0,0204	nicht belegt ^e
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,38 [0,29; 0,49]; < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
PT: Muskelspasmen	HR: 0,11 [0,06; 0,22]; < 0,0001	
PT: Myalgie	HR: 0,22 [0,11; 0,43]; < 0,0001	
PT: Arthralgie	HR: 0,98 [0,63; 1,50]; 0,9179	nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266	nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,55 [1,20; 2,01]; 0,0006	geringerer Nutzen
PT: Ausschlag	HR: 1,69 [1,12; 2,57]; 0,0124	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,99 [0,78; 1,26]; 0,9078	nicht belegt
PT: Ermüdung	HR: 1,21 [0,83; 1,76]; 0,3287	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,07 [0,82; 1,39]; 0,6066	nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	HR: 2,38 [1,55; 3,65]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Anämie	HR: 1,03 [0,71; 1,51]; 0,8603	nicht belegt ^e
PT: Neutropenie	HR: 0,57 [0,35; 0,92]; 0,0191	

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
SOC: Augenerkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,26 [0,18; 0,38]; < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
PT: Periorbitalödem	HR: 0,08 [0,03; 0,24]; < 0,0001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,17 [0,87; 1,57]; 0,3120	nicht belegt ^e
PT: Kopfschmerz	HR: 1,55 [1,03; 2,36]; 0,0362	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,55 [1,11; 2,16]; 0,0095	nicht belegt ^e
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,98 [0,71; 1,36]; 0,9284	nicht belegt
SOC: Gefäßerkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,15 [0,74; 1,77]; 0,5357	nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,19 [0,76; 1,85]; 0,4428	nicht belegt
UE von besonderem Interesse		
Ausschlag		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,70 [1,24; 2,32]; 0,0009	geringerer Nutzen
CTCAE-Grad \geq 3	HR: 0,80 [0,21; 2,97]; 0,7332	nicht belegt
Beeinträchtigung der Leberfunktion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 3,68 [2,53; 5,33]; < 0,0001	geringerer Nutzen
CTCAE-Grad \geq 3	HR: 7,01 [3,71; 13,25]; < 0,0001	
Beeinträchtigung der Nierenfunktion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,98 [0,55; 1,75]; 0,9506	nicht belegt
CTCAE-Grad \geq 3	HR: 1,85 [0,34; 10,14]; 0,4694	
Erguss		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,67 [0,85; 8,41]; 0,0802	nicht belegt
CTCAE-Grad \geq 3	n. b. ^f	
Gastrointestinales Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,13 [1,72; 2,64]; < 0,0001	geringerer Nutzen
CTCAE-Grad \geq 3	HR: 11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001	
Hämorrhagie		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,89 [0,60; 1,32]; 0,5505	nicht belegt
CTCAE-Grad \geq 3	HR: 2,57 [0,50; 13,25]; 0,2422	

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
Hypersensitivität		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,94 [0,33; 2,68]; 0,9070	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	n. b. ^g	
Hypertonie		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,07 [0,57; 2,00]; 0,8235	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,55 [0,55; 4,37]; 0,4074	
Kardiales Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,46 [0,75; 2,81]; 0,2609	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,14 [0,55; 8,31]; 0,2603	
Myelosuppression		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,17 [0,91; 1,51]; 0,2144	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,85 [0,57; 1,25]; 0,4063	
Ödem		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,24 [0,16; 0,35]; < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,43 [0,24; 8,57]; 0,6957	nicht belegt
Infektion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075	
Vaskuläres Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,55 [0,99; 6,58]; 0,0448	nicht belegt ^e
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 6,66 [0,80; 55,51]; 0,0431	

Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).

a: Die präsentierten Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität beruhen auf den maßgeblichen Analysen in der mITT-Population.

b: Die präsentierten Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen beruhen auf den maßgeblichen Analysen in der Safety-Population.

c: Analyse auf SOC-Ebene.

d: Da das HR nicht berechnet werden konnte, wird das RR herangezogen.

e: Trotz eines signifikanten p-Werts aus dem Log-Rank-Test wird jeweils kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet, wenn basierend auf den Grenzen des KI des HR nicht von einem relevanten Effekt auszugehen ist.

f: Effusionen mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten im Rahmen der UE von besonderem Interesse bei 2 Patienten im Bosutinib-Arm und bei 0 Patienten im Imatinib-Arm auf.

g: Hypersensitivität mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat im Rahmen der UE von besonderem Interesse in keinem der beiden Studienarme auf.

AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LeuS: Leukämiespezifische Skala; MID: Minimal Important Difference, mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: Gutes molekulares Ansprechen

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
(Major Molecular Response); MR ⁴ /MR ^{4,5} : Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse; SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse.		

Die Studie BFORE ist eine laufende Studie. Die vorliegenden Daten umfassen eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten für alle in der Studie verbliebenen Patienten. Hinsichtlich der Endpunkte **OS**, **Transformation in die AP/ BK** und **EFS** sind die Daten noch unreif, da aufgrund der TKI-Therapie die Lebenserwartung von CML-Patienten nahezu der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung entspricht. Zu allen anderen Endpunkten, insbesondere zum Ansprechen, liegen dagegen bereits bewertbare und aussagekräftige Ergebnisse vor.

Bosutinib zeigt im Vergleich zu Imatinib eine bessere Wirksamkeit hinsichtlich des Anteils der Patienten mit einem **molekularen Ansprechen** und der Zeit bis zum molekularen Ansprechen. Vor allem ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen ist von hohem prognostischem Wert und gilt als therapeutischer Meilenstein. Ein frühes Ansprechen ermöglicht eine effektive Reduktion der Tumorlast und verringert die Wahrscheinlichkeit einer Transformation in die AP/ BK. Ein tiefes, langanhaltendes Ansprechen wird wiederum als Voraussetzung für einen Absetzversuch der TKI-Therapie betrachtet [2-4]. Des Weiteren wird ein optimales Ansprechen auf die TKI-Therapie mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. wie bereits erwähnt, mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Die Zeit bis zum MMR und dem MR⁴ war unter Bosutinib-Behandlung signifikant kürzer. Im Median erreichten die Responder im Bosutinib-Arm ein MMR nach 25 Wochen und im Imatinib-Arm nach 39 Wochen. Patienten, die ein MR⁴ hatten, erreichten dieses unter Bosutinib im Median nach 47 Wochen und unter Imatinib im Median nach 72 Wochen. Der Anteil der Patienten, die nach 24 Monaten ein MMR zeigten, war mit 62 % im Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm mit 53 % statistisch signifikant höher. Hieraus geht hervor, dass unter Bosutinib zum einen ein höherer Anteil an Patienten anspricht als unter Imatinib und zum anderen das Ansprechen auch schneller erreicht wird.

In Bezug auf die Erhebung des Gesundheitszustandes gemäß **EQ-5D VAS** und die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß **FACT-Leu** zeigen sich unter Therapie mit Bosutinib im Verhältnis zu Imatinib keine signifikanten Verschlechterungen oder Verbesserungen.

In der Nutzendimension UE ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib. Die Nachteile von Bosutinib stimmen mit dem bereits bekannten Risiko- und Sicherheitsprofil dieses Wirkstoffs überein und betreffen Leberwerte, gastrointestinale Ereignisse, Herzerkrankungen, Hautausschlag und Thrombozytopenie.

Das höhere Risiko in Bezug auf eine Erhöhung der **Leberwerte** wurde dabei übereinstimmend sowohl bei den UE von besonderem Interesse als auch bei der Analyse der häufigen, häufigen schweren und häufigen zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“) festgestellt. Entsprechende Ereignisse traten bereits kurz nach Beginn der Behandlung mit Bosutinib auf, waren jedoch überwiegend transient. Zudem war die Dauer der Beeinträchtigungen der Leberfunktion, die in Bezug auf die entsprechenden UE von besonderem Interesse analysiert wurde, im Bosutinib-Arm zumeist kürzer als im Imatinib-Arm. Von insgesamt 548 Ereignissen im Bosutinib-Arm und 79 Ereignissen im Imatinib-Arm waren 95 % bzw. 87 % bis zum vorliegenden Datenschnitt wieder abgeklungen. Im Median dauerten diese Ereignisse im Bosutinib-Arm 18 Tage und im Imatinib-Arm 34 Tage. Die hepatotoxischen Nebenwirkungen von Bosutinib und deren Management sind in der Fachinformation von Bosutinib beschrieben. Durch entsprechende Untersuchungen können erhöhte Leberwerte rechtzeitig identifiziert werden, so dass eine Anpassung der Behandlung möglich ist. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass erhöhte Leberwerte für die Patienten i. d. R. nicht spürbar sind.

Die beobachteten Effekte bei den **gastrointestinalen Ereignissen** wurden jeweils im Rahmen der UE von besonderem Interesse sowie im Rahmen der Analyse der häufigen und häufigen schweren UE nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) bestätigt. Ähnlich wie die Beeinträchtigungen der Leberfunktion traten auch gastrointestinale Ereignisse bereits kurz nach Behandlungsbeginn auf und waren überwiegend transient. In beiden Studienarmen war die Dauer gastrointestinaler Ereignisse von besonderem Interesse zumeist relativ gering. Von insgesamt 917 Ereignissen im Bosutinib-Arm und 569 Ereignissen im Imatinib-Arm waren 91 % bzw. 84 % beim vorliegenden Datenschnitt wieder abgeklungen, wobei die mediane Dauer bis zur Erholung jeweils 3 Tage betrug. Zudem beschreibt die Fachinformation auch diese Nebenwirkung und ihr Management eingehend. Gastrointestinale Ereignisse, wie z. B. Erbrechen oder Diarrhö, lassen sich durch eine vorübergehende Unterbrechung der Therapie bzw. durch den Einsatz von Begleitmedikation wie Antiemetika oder Antidiarrhoika gut kontrollieren. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieser Ereignisse oder aber auch die präventive Gabe der Begleitmedikation ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkungen.

Bei den **Herzerkrankungen** ergab sich ein Unterschied zwischen den Studienarmen im Rahmen der SUE bei der Auswertung der häufigen SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Herzerkrankungen“). Hierbei ist zu beachten, dass in der Studie BFORE ein Patientenkollektiv mit vielen älteren Patienten (medianes Alter 53 Jahre) prospektiv beobachtet wurde. Insgesamt war das Risiko für schwerwiegende Herzerkrankungen gering (4 % unter Bosutinib und < 1 % unter Imatinib) und nur drei dieser Ereignisse führten zum Therapieabbruch.

Weiter zeigten sich relevante Effekte in Bezug auf das Auftreten von **Hautausschlag**; diese wurden jedoch ausschließlich unter Berücksichtigung nicht schwerwiegender/ nicht schwerer Ereignisse im Rahmen der UE von besonderem Interesse und den Analysen nach SOC und PT

(Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) festgestellt. Auch in Bezug auf **Thrombozytopenie** wurde ausschließlich unter Berücksichtigung nicht schwerwiegender/ nicht schwerer Ereignisse ein Effekt festgestellt (UE mit dem PT „Thrombozytopenie“).

Vorteile unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib zeigten sich in Bezug auf Ödeme, insbesondere Periorbitalödeme, sowie das Auftreten von Muskelspasmen und Myalgien. Bei den **Ödemen** zeigte sich ein geringeres Risiko übereinstimmend im Rahmen der UE von besonderem Interesse und bei der Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT (UE aus der SOC „Augenerkrankungen“). Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das unter Imatinib-Behandlung beobachtete Auftreten von Ödemen bzw. Periorbitalödem von den Patienten subjektiv als belastend empfunden wird, so dass die Vermeidung dieser Nebenwirkung einen patientenrelevanten Vorteil darstellt. Der Vorteil unter Bosutinib bei den **Muskelspasmen und Myalgien** wurde im Rahmen der Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT beobachtet (UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“).

In der Gesamtschau ist nach Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte der **Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib als **gering** einzustufen. Eine vollständige Bilanzierung aller Nutzen- und Schadensaspekte zum jetzigen Zeitpunkt wird einigen bedeutsamen Therapiezielen noch nicht gerecht. So steht eine abschließende Bewertung hinsichtlich des OS, des EFS, der Vermeidung der Transformation in die AP/BK und der Dauer des Ansprechens noch aus. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird die Aussagesicherheit als **Anhaltspunkt** eingestuft.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

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

Die Indikationserweiterung zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, wurde von der Europäischen Kommission am 23. April 2018 erteilt.

In Modul 4 dieses Dossiers soll die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP bewertet werden.

Patientenpopulation

Die Zulassung von Bosutinib wurde zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP erweitert [1]. Die im vorliegenden Dossier betrachtete Patientenpopulation umfasst Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist die zulassungskonforme Behandlung mit Bosutinib. Die empfohlene Dosis für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP beträgt 400 mg 1 x täglich [1].

Vergleichstherapie

Der G-BA legt als zVT für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib fest. Pfizer wählt unter diesen Alternativen Imatinib als Vergleichstherapie aus.

Die zulassungsbegründende Studie für das neue Anwendungsgebiet ist die Studie BFORE. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte klinische Phase-III-Studie, in der Bosutinib und Imatinib als Therapie bei erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP mit Nachweis von *BCR-ABL*-Transkripten verglichen wurden. Diese Studie beinhaltet somit einen direkten Vergleich zu Imatinib.

Endpunkte

In Bezug auf § 2 Absatz 3 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wird der Zusatznutzen anhand von patientenrelevanten therapeutischen Effekten insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität bestimmt [5].

Folgende patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und UE aus der zulassungsbegründenden Studie BFORE werden berücksichtigt:

- Mortalität:
 - o OS
- Morbidität
 - o Ansprechen auf die Therapie
 - Molekulares Ansprechen
 - Zytogenetisches Ansprechen
 - o Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)
 - o EFS

- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu
- UE
 - SUE, einschließlich häufiger SUE nach SOC und PT
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (schwere UE), einschließlich häufiger schwerer UE nach SOC und PT
 - Zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich häufiger schwerer Ereignisse nach SOC und PT
 - Häufige UE nach SOC und PT
 - UE von besonderem Interesse

Weitere Details zu den Endpunkten sowie deren Validität und Patientenrelevanz sind in Abschnitt 4.2.5.2 beschrieben.

Betrachtete Studientypen

Zur Beantwortung der Fragestellung wird für das neue Anwendungsgebiet die zulassungsbegründende Studie BFORE zu Grunde gelegt. Hierbei handelt es sich um eine RCT. Studien einer niedrigeren Evidenzstufe sollen nicht einbezogen werden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

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

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

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

	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
Patientenpopulation	E1 Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	A1 Abweichende Population	Die Patientenpopulation soll dem für diese Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiet von Bosutinib entsprechen.
Intervention	E2 Behandlung mit Bosutinib gemäß Fachinformation (Dosierung 400 mg 1 x täglich für die relevante Patientenpopulation)	A2 Keine Behandlung mit Bosutinib oder von der Fachinformation abweichende Behandlung mit Bosutinib	Das zu bewertende Arzneimittel ist gemäß gültiger Zulassung anzuwenden.
Vergleichstherapie	E3 Imatinib <i>oder</i> Nilotinib <i>oder</i> Dasatinib	A3 Andere Vergleichstherapie	Die zVT wurde vom G-BA festgelegt (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).
Endpunkte	E4 Ergebnisse für mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 4.2.5.2)	A4 Kein Ergebnisse für patientenrelevante Endpunkte	Um den Zusatznutzen bewerten zu können, ist das Vorliegen patientenrelevanter Endpunkte notwendig.
Studientypen	E5 RCT	A5 Studien, die nicht randomisiert, nicht kontrolliert oder nicht klinisch sind	RCT gelten als die Studien mit der höchsten Ergebnissicherheit.
Publikationstyp	E6 Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt	A6 Keine Vollpublikation (z. B. Meta-Analysen, systematische Reviews, Kongress-Abstracts)	Publikationen mit zu geringer Qualität zur verlässlichen Bewertung von Methodik oder Ergebnissen sollen nicht einbezogen werden.
Studiendauer	E7 Keine Einschränkung	A7 Keine Einschränkung	Es wird keine Beschränkung auf Studien einer bestimmten Dauer vorgenommen.
CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials, CP: chronische Phase; CML: chronische myeloische Leukämie; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.			

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

Für die Einschränkung der Suche hinsichtlich des Studientyps auf RCT wurde in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE der validierte und in der Dossievorlage empfohlene Wong-Filter verwendet [6]. Die an die jeweilige Datenbank angepassten Suchstrategien sind in Anhang 4-A dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll

abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

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

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

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

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

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

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte erfolgt gemäß der Dossievorlage mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F sowohl anhand der Angaben zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene als auch anhand von Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene. Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene werden, wie für randomisierte Studien gefordert, die folgenden Aspekte geprüft:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz

- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte wird das Verzerrungspotenzial der Studie als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden die folgenden Aspekte geprüft:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Das Verzerrungspotenzial wird für jeden Endpunkt basierend auf der Prüfung der Einzelaspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann wiederum ausgegangen werden, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist, dass die Ergebnisse durch potenziell verzerrende Aspekte nicht in ihrer Grundaussage verändert wurden.

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise zum Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib wird vorgenommen und in Abschnitt 4.4.1 zusammenfassend dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)⁶. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

⁶ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁷ bzw. STROBE-Statements⁸ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Methodik erfolgt mit Hilfe der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements, wozu die notwendigen Angaben in Anhang 4-E vervollständigt und in einem Flow-Chart dargestellt werden. Darüber hinaus werden wichtige Studiencharakteristika in Abschnitt 4.3.1.2 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Charakterisierung der Studienpopulation erfolgt anhand von deskriptiven Statistiken hinsichtlich potenzieller Störfaktoren und Prädiktoren, die zu Beginn der Zulassungsstudie BFORE erfasst wurden. Folgende Merkmale werden berücksichtigt (für detailliertere Informationen siehe auch Abschnitt 4.3.1.2.1):

⁷ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

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

- Demografie (Alter; Geschlecht; Ethnie; Gewicht; Größe; Body Mass Index [BMI])
- Sokal-Score
- Geographische Region
- Nachweis eines Philadelphia-Chromosoms
- *BCR-ABL*-Transkript-Typ
- Zeit seit Diagnose der CML
- Vorhergehende Therapie mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS)
- Extramedulläre Erkrankung
- Kardiale Erkrankung

Datenschnitte, Auswertungszeitpunkte und Analysepopulationen der Zulassungsstudie BFORE

Datenschnitte / Auswertungszeitpunkte

Für die Studie BFORE liegen Auswertungen zu mehreren Datenschnitten vor:

- 1. Interim-Analyse (14. Januar 2016): Geplante Futility-Analyse nach ausreichender Nachbeobachtungszeit für 33 % der geplanten Patienten
- 2. Interim-Analyse (27. April 2016): Geplante Futility-Analyse nach ausreichender Nachbeobachtungszeit für 66 % der geplanten Patienten
- Datenschnitt vom 11. August 2016: Geplante Analyse des primären Endpunktes; nach einer Mindestbeobachtungszeit von 12 Monaten (48 Wochen) für alle Patienten
- Datenschnitt vom 12. April 2017: 18-Monats-Follow-up; nach einer Mindestbeobachtungszeit von 18 Monaten (72 Wochen) für alle Patienten⁹
- Datenschnitt vom 12. Juli 2017: 24-Monats-Follow-up; nach einer Mindestbeobachtungszeit von 24 Monaten (96 Wochen) für alle Patienten

Die im vorliegenden Nutzendossier dargestellten Auswertungen basieren auf dem letzten Datenschnitt vom 12. Juli 2017. Dieser Datenschnitt enthält mehr Informationen und lässt eine dem aktuellen Stand entsprechende Bewertung zu. Die mediane Behandlungsdauer lag bei diesem Datenschnitt bei 108 Wochen (vgl. Tabelle 4-17).

Für den Endpunkt Ansprechen wird basierend auf diesem aktuellsten Datenschnitt der Anteil der Responder nach 12 Monaten, 18 Monaten und 24 Monaten präsentiert, u. a. um den Therapieverlauf und das Erreichen wichtiger Therapieziele zu dokumentieren. Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Auswertungen nach 24 Monaten

⁹ Hinsichtlich des 18-Monats-Follow-up wurde zusätzlich vorab für eine Analyse des Endpunkts MMR nach 18 Monaten ein unvollständiger Datenschnitt zum 02. Februar 2017 vorgenommen. Der vollständige Datenschnitt vom 12. April 2018 beinhaltet auch 18-Monats-Follow-up-Daten für die anderen Endpunkte.

betrachtet. Im Ergebnisteil sind die entsprechenden Analysen als „maßgebliche Analysen“ gekennzeichnet. Die Auswertungen nach 12 und 18 Monaten sind als „supportive Analysen“ gekennzeichnet.

Für alle anderen Endpunkte, einschließlich Patient Reported Outcomes (PRO) (EQ-5D VAS und FACT-Leu), stellen Ereigniszeitanalysen die maßgeblichen Analysen dar, so dass hier jeweils alle bis zum Datenschnitt gesammelten Daten einbezogen wurden.

Analysepopulationen

Eine Übersicht über die in der Studie BFORE präspezifizierten Analysepopulationen und ihre Verwendung für die konfirmatorische Analyse und die vorliegende Nutzenbewertung sind Tabelle 4-3 zu entnehmen.

Ergebnisse zur Wirksamkeit und zu patientenberichteten Endpunkten werden in der vorliegenden Nutzenbewertung auf der Basis der mITT-Population berichtet; diese umfasst nur Philadelphia-Chromosom Ph⁺ Patienten und entspricht somit der Zulassungspopulation gemäß Fachinformation. Dieses Vorgehen entspricht der Präspezifizierung durch das Studienprotokoll und den statistischen Analyseplan (SAP).

Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit werden in der vorliegenden Nutzenbewertung auf der Basis der Safety-Population berichtet, die auch Ph-negative Patienten, Patienten mit atypischen Transkripten sowie Patienten mit unbekanntem Ph-Status umfasst, also Patienten, die nicht innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets behandelt wurden. Dieses Vorgehen entspricht ebenfalls der Präspezifizierung durch das Studienprotokoll und den SAP.

Ergänzend zu den Ergebnissen der mITT Population werden im vorliegenden Nutzendossier für Wirksamkeitsendpunkte auch die Ergebnisse der ITT-Population dargestellt. Da bei allen eingeschlossenen Patienten *BCR-ABL*-Fusionstranskripte nachgewiesen worden waren, ist davon auszugehen, dass die pathologisch veränderte Abl-Kinase als Ursache der CML bei allen Patienten der ITT- wie auch der mITT-Population vorliegt, auch wenn kein zytogenetischer Ph-Nachweis erfolgen konnte. Die pathophysiologische Grundlage der CML-Erkrankung ist somit nicht nur bei den Patienten der mITT-Population vorhanden, sondern bei allen eingeschlossenen Patienten. Die Analysen der ITT-Population sind als Sensitivitätsanalysen aufzufassen und werden nicht zur Abschätzung des Zusatznutzens herangezogen.

Für Sicherheitsendpunkte werden neben den Ergebnissen der Safety-Population auch die Ergebnisse der mITT-Population präsentiert, um eine Abwägung von Nutzen- und Schadensaspekten auf Basis einer Population zu ermöglichen. Diese Analysen sind ebenfalls als Sensitivitätsanalysen aufzufassen und werden nicht zur Einschätzung des Zusatznutzens herangezogen.

Tabelle 4-3: Übersicht über die Definition und die Verwendung von Analysepopulationen

Analyse-population	Definition	Verwendung in der konfirmatorischen Analyse der Studie BFORE	Verwendung in der vorliegenden Nutzenbewertung
mITT-Population	Alle randomisierten Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms (Ph ⁺ CML) und b2a2- und/oder b3a2-Transkripten (Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung)	Primäre Analysepopulation für alle Wirksamkeitsendpunkte	Analysepopulation für maßgebliche Analysen zur Wirksamkeit, Symptomatik und Lebensqualität Analysenpopulation für Sensitivitätsanalysen zur Sicherheit
ITT-Population	Alle randomisierten Patienten unabhängig vom Ph-Chromosom-Status und der Art der <i>BCR-ABL</i> -Transkripte (Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung)	<i>Nicht</i> die primäre Analysepopulation; Verwendung nur für zusätzliche ausgewählte sekundäre Wirksamkeitsanalysen zu Ereigniszeiten (z. B. OS) und für zusätzliche ausgewählte explorative Wirksamkeitsanalysen	Sensitivitätsanalyse für Endpunkte zur Wirksamkeit, Symptomatik und Lebensqualität
Safety-Population	Alle Patienten unabhängig vom Ph-Chromosom-Status, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben; (Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention)	Primäre Analysepopulation für alle Analysen zur Sicherheit	Analysepopulation für maßgebliche Analysen zur Sicherheit

ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; *BCR*: Breakpoint Cluster Region; CML: chronische myeloische Leukämie; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT: modifizierte Intention-to-Treat-Population; OS: Gesamtüberleben; Ph: Philadelphia.

Sensitivitätsanalysen

Sensitivitätsanalysen dienen vor allem der Überprüfung der Robustheit des Therapieeffektes; sie umfassen:

- Verwendung einer anderen Analysepopulation
- Verwendung anderer Responsekriterien (MID von PRO)
- Betrachtung unerwünschter Ereignisse unter Einbeziehung von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung gesehen werden

Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen werden weder zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen noch werden hierfür Subgruppenanalysen präsentiert.

Supportive Analysen

Als supportive Analysen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzende Analysen verstanden, die z. B. weitere medizinische Aspekte des Therapieeffektes beleuchten. Diese umfassen

- Analysen des Ansprechens zum Zeitpunkt Monat 12 bzw. Monat 18
- Analysen des kumulativen Ansprechens
- Analysen der Dauer des Ansprechens
- Analysen der PRO anhand eines MMRM

Supportive Analysen werden weder zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen noch werden Subgruppenanalysen für solche Analysen durchgeführt.

Darstellung der Ergebnisse

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

- Mortalität:
 - OS
- Morbidität
 - Ansprechen auf die Therapie
 - Molekulares Ansprechen
 - Zytogenetisches Ansprechen
 - Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)
 - EFS
 - Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu
- UE
 - SUE, einschließlich häufiger SUE nach SOC und PT
 - UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (schwere UE), einschließlich häufiger schwerer UE nach SOC und PT

- Zum Therapieabbruch führende UE, einschließlich häufiger schwerer Ereignisse nach SOC und PT
- Häufige UE nach SOC und PT
- UE von besonderem Interesse

Die Analysen zu Ansprechen, OS und EFS entsprechen der vorab im SAP definierten Methodik, die auch dem klinischen Studienbericht (CSR) zugrunde liegt. Odds Ratios werden hier analog zum CSR nach Region, Sokal-Score sowie ggf. dem Baseline-Wert adjustiert. HR werden analog zum CSR nach Region und Sokal-Score stratifiziert. Für die PRO (EQ-5D VAS und FACT-Leu) werden anders als im CSR, für den Analysen mittels MMRM vorgenommen wurden, Ereigniszeitanalysen hinsichtlich der Zeit bis zu einer Veränderung um eine MID als maßgebliche Analysen betrachtet; MMRM-Analysen werden supportiv herangezogen. Für die Analyse der UE werden zusätzlich zur dichotomen Betrachtungsweise basierend auf Inzidenzen Ereigniszeitanalysen hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten der Ereignisse dargestellt; auch hier werden die Ereigniszeitanalysen als die maßgeblichen Analysen angesehen.

Patientenrelevanz und Operationalisierung der Endpunkte

Gesamtüberleben (OS)

Validität und Patientenrelevanz

In klinischen Studien im Bereich der Onkologie wird unter Gesamtüberleben die Überlebensdauer des Patienten ab Beginn der Therapie oder Randomisierung verstanden, die soweit möglich auch über das Therapieende hinaus erfasst wird. Der Tod des Patienten wird im Rahmen des OS unabhängig von seiner Ursache berücksichtigt.

Aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zählt das Gesamtüberleben zu den sogenannten „harten“ klinischen Endpunkten, da es verlässlich und unabhängig von subjektiven Einschätzungen durch Patienten oder andere Beurteilende erhoben werden kann. Neben dieser hohen immanenten Validität dieses Endpunktes ist unbestritten, dass die Verlängerung des Gesamtüberlebens einen bedeutenden patientenrelevanten Nutzen darstellt. Laut Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen i. d. R. ein herausragendes Therapieziel dar [7]. Bei der Interpretation von Ergebnissen im Indikationsgebiet CML ist allerdings zu beachten, dass aufgrund der hohen Überlebenswahrscheinlichkeit von CML-Patienten, insbesondere jener in der CP, die Zahl der Ereignisse in klinischen Studien auch bei langer Nachbeobachtungsdauer gering ist. 8-Jahres-Ergebnisse der IRIS-Studie (CML Primär-Therapie mit Imatinib) zeigen eindrucksvoll, dass sich das Gesamtüberleben von CML-Patienten nicht signifikant von dem der Normalbevölkerung unterscheidet [8].

Operationalisierung in der Studie BFORE

In der Studie BFORE ist das Gesamtüberleben operationalisiert als Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Die für die Nutzenbewertung maßgebliche Analyse

erfolgt gemäß Präspezifizierung im SAP auf Basis der mITT-Population anhand eines Cox-Regressionsmodells und eines Log-Rank-Tests jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region.

Molekulares und zytogenetisches Ansprechen

Validität und Patientenrelevanz

Bei der CML in der CP handelt es sich um eine Erkrankung, die häufig symptomfrei verläuft oder durch unspezifische Symptome gekennzeichnet ist, und oft nur zufällig durch Routineblutbilduntersuchungen erkannt wird. Auch die Verbesserung bzw. Verschlechterung des Gesundheitszustandes ist somit für viele Patienten nicht unmittelbar spürbar, aber dennoch von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf der Erkrankung und die Prognose.

Zur Überwachung des Krankheitsverlaufes werden hämatologische, zytogenetische und molekulare Untersuchungen eingesetzt. Die Reduktion der Krankheitsaktivität bei CML-Patienten wird durch das molekulare, das zytogenetische und das hämatologische Ansprechen erfasst. Es handelt sich dabei um wichtige prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben von CML-Patienten [9-11].

Während das kurzfristige Ziel der Therapie ein komplettes hämatologisches Ansprechen ist, d. h. eine Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße, wodurch für den Patienten fühlbare Verbesserungen erzielt werden (keine Oberbauchbeschwerden mehr), steht mittelfristig die Tiefe des Ansprechens auf zytogenetischer und molekularer Ebene im Vordergrund. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) präferiert dabei mittlerweile das MMR als primären Endpunkt für Überlegenheitsstudien in der CP der CML [12]. Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen ist von hohem prognostischem Wert und gilt als therapeutischer Meilenstein [13].

Die Bedeutung der Reduktion der Krankheitsaktivität wird unabhängig von den aktiven Forschergruppen in Klinik und Wissenschaft betont [14-16] und wird dementsprechend in den Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften beschrieben [9-11]. Tabelle 4-4 stellt die jeweiligen Kriterien zur Bestimmung des molekularen, zytogenetischen und hämatologischen Ansprechens gemäß Deutscher Gesellschaft für Hämatologie und Onkologische Medizin (DGHO) dar.

Tabelle 4-4: Kriterien zur Bestimmung des Ansprechens

Prognostischer Faktor	Ansprechen		Abkürzung		Parameter
Hämatologisches Ansprechen (HR)	Komplett		CHR		Leukozyten < 10 x 10 ⁹ /l Basophile < 5 % Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild Thrombozyten < 450 x 10 ⁹ /l Milz nicht tastbar
Zytogenetisches Ansprechen (CyR)	Gut	Komplett	MCyR	CCyR	Keine Ph ⁺ Metaphasen
		Partiell		PCyR	1-35 % Ph ⁺ Metaphasen
	Gering		mCyR		36-65 % Ph ⁺ Metaphasen
	Minimal		minCyR		66-95 % Ph ⁺ Metaphasen
	Kein		Kein CyR		> 95 % Ph ⁺ Metaphasen
Molekulares Ansprechen (MR)	Gut		MMR (MR ³)		<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^a < 0,1 % ^b
	Tief			MR ⁴	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^a < 0,01 % ^b
				MR ^{4,5}	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^a < 0,0032 % ^b

Quelle: Modifiziert nach [10].

a: Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach dem internationalen Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.

b: Quotient von *BCR-ABL* zum Kontrollgen nach dem IS.

ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; *BCR*: Breakpoint Cluster Region; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); CyR: zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response); HR: hämatologisches Ansprechen (Hematologic Response); IS: internationaler Standard; mCyR: geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response); MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); minCyR: minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response); MR: molekulares Ansprechen (Molecular Response); MR⁴/MR^{4,5}: tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); MMR (MR³): gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); PCyR: partiell zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response); Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv.

In den europäischen Leitlinien wird abhängig vom Ausmaß und Zeitpunkt des Ansprechens zwischen einem optimalen und suboptimalen Ansprechen sowie einem Therapieversagen in der Erstlinie differenziert [9, 11] (siehe Tabelle 4-5). Ein optimales Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Für den Patienten ist dies mit einer Weiterführung der Therapie verbunden [9-11]. Ein Absetzen der TKI-Therapie sollte frühestens nach 5 Jahren erwogen werden und ist ebenfalls an ein optimales Ansprechen geknüpft [11]. Ein suboptimales Ansprechen ist mit der Notwendigkeit engmaschiger Verlaufskontrollen und sensitiver Testverfahren (Polymerase-Kettenreaktion [PCR, Polymerase Chain Reaction]) und ggf. einer Therapieumstellung verbunden; ein

Therapieversagen markiert die Umstellung auf eine andere Therapie. In Konsistenz hierzu finden sich auch in der deutschen Leitlinie der DGHO entsprechende Kriterien für unzureichendes Ansprechen und das Vorliegen einer Resistenz auf die Therapie mit einem TKI [10].

Tabelle 4-5: Einteilung des Therapieansprechens

Zeitpunkt	Ansprechen auf TKI-Therapie		
	Optimal	Warnung	Unzureichend
Baseline	Keine Kriterien	Hohes Risiko ^a oder CCA/Ph ⁺	Keine Kriterien
3 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen ≤ 35 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen ≤ 36-95 %	Kein CHR und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 95 %
6 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 1 % und/ oder keine Ph ⁺ Metaphasen	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte 1-10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen 1-35 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 35 %
12 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 0,1 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 0,1-1 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 1 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 0 %
Jeder Zeitpunkt	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 0,1 %	CCA/Ph ⁻ (-7 oder 7q) ^b	CCA/Ph ⁺ und Verlust des CHR, CCyR und MMR

Quelle: [9].

a: Risiko gemäß Sokal-, Euro/ Hasford- oder EUTOS-Score.

b: Verlust von Chromosom 7 oder Verkürzung des langen Arms von Chromosom 7.

ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; *BCR*: Breakpoint Cluster Region; CCA/Ph⁺: klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities) in Ph⁺ Zellen; CCA/Ph⁻: klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities) in Ph⁻ Zellen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); EUTOS: European Treatment and Outcome Study; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; q: langer Chromosomenarm; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor.

Das Ausmaß des zytogenetischen und des molekularen Ansprechens erlaubt in der Erstlinienbehandlung bereits nach 3 oder 6 Monaten Hinweise auf das Gesamtüberleben, Krankheitsprogression und einen etwaigen Therapiewechsel. Hanfstein et al. (2012) konnten zeigen, dass *BCR-ABL*-Transkripte ≥ 10 % mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 87 % verknüpft sind und einen frühen Therapiewechsel nahe legen, während *BCR-ABL*-Transkripte ≤ 1 % auf ein günstiges 5-Jahres-Gesamtüberleben von 97 % hinweisen (jeweils nach Anpassung der Ergebnisse an den Internationalen Standard [IS]). Patienten mit > 35 % Ph⁺ Metaphasen hatten ein signifikant geringeres 5-Jahres-Gesamtüberleben (87 %) als Patienten mit ≤ 35 % Ph⁺ Metaphasen (95 %; p=0,036) [14]. Marin et al. (2012) zeigten, dass Patienten mit einer *BCR-ABL*-Messenger-Ribonukleinsäure(mRNA)-Last von > 9,84 % zu Monat 3 eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des 8-Jahres-Gesamtüberlebens haben als Patienten mit einer *BCR-ABL*-mRNA-Last von ≤ 9,84 % (56,9 % versus 93,3 %, p<0,001) [15]. Gemäß den Ergebnissen von Hughes et al. (2010) hatten Patienten mit einer *BCR-ABL*-mRNA-Last von > 10 % zu Monat 6 und > 1 % zu Monat 12 ein geringeres ereignisfreies Überleben und ein höheres Risiko für AP/ BK-Progression als Patienten mit einer geringeren

BCR-ABL-mRNA-Last [17]. Auch der G-BA bestätigte im Rahmen der bereits erfolgten Bewertung von Bosutinib im Anwendungsgebiet der vorbehandelten CML, die Bedeutung des Ansprechens für Patienten in dieser Indikation [18].

Operationalisierung in der Studie BFORE

Die Erhebung des molekularen und zytogenetischen Ansprechens stimmt mit den in den Leitlinien enthaltenen Definitionen überein. Als maßgeblich für die Nutzenbewertung wird die Zeit bis zum molekularen Ansprechen sowie das molekulare Ansprechen nach 24 Monaten (spätester möglicher Zeitpunkt beim vorliegenden Datenschnitt) betrachtet. Hierbei werden das MMR, das MR⁴ und das MR^{4,5} berücksichtigt. Die Analyse der Zeit bis zum Ansprechen erfolgt entsprechend der präspezifizierten Methodik des SAP anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken durch die Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region. Das Ansprechen nach 24 Monaten wird, analog zu der im SAP präspezifizierten Analyse des Ansprechens nach 12 Monaten, anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für Sokal-Score und geographische Region ausgewertet. Supportiv erfolgt eine kumulative Analyse des molekularen Ansprechens innerhalb von 24 Monaten, sowie eine Analyse des molekularen Ansprechens nach 12 und 18 Monaten. Für das MMR wird zudem die Dauer des Ansprechens ausgewertet. Darüber hinaus wird auch die Zeit bis zum zytogenetischen Ansprechen und das zytogenetische Ansprechen innerhalb von 24 Monaten betrachtet. Diese Analysen werden ebenfalls als supportive Analysen angesehen.

Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK

Validität und Patientenrelevanz

Die CML weist i. d. R. einen dreistufigen Verlauf auf. Häufig wird die CML in der CP diagnostiziert [13, 19, 20]. Diese verläuft meist asymptomatisch. Unbehandelt schreitet sie nach 3-5 Jahren unter Anhäufung weiterer genetischer Aberrationen in eine AP und schließlich in die terminale BK fort [13, 20]. Die Transformation in die AP/ BK impliziert zwangsläufig den Verlust des hämatologischen und zytogenetischen Ansprechens. Zur Definition der einzelnen Phasen können zum einen die Kriterien der WHO und zum anderen die Kriterien des European LeukemiaNet (ELN) herangezogen werden (siehe Tabelle 4-6).

Tabelle 4-6: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen.

Klassifikation	Chronische Phase (CP)	Akzelerierte Phase (AP)	Blastenkrise (BK)
ELN	<ul style="list-style-type: none"> – Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark < 15 % 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 %, oder Blasten- und Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark > 30 %, mit Blastenanteil < 30 % – Basophilenanteil in Blut ≥ 20 % – Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) – Im Laufe der Behandlung neu entstandene klonale Chromosomenaberrationen in Ph⁺ Zellen 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark ≥ 30 % – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation
WHO	<ul style="list-style-type: none"> – Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 10-19 % – Basophilenanteil in Blut oder Knochenmark ≥ 20 % – Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) – Im Laufe der Behandlung neu entstandene klonale Chromosomenaberrationen in Ph⁺ Zellen – Thrombozytose ($> 1.000 \times 10^9/l$), die auf eine Therapie nicht anspricht – Progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozytenzahl, die auf eine Therapie nicht ansprechen 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark ≥ 20 % – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation – Große Ansammlungen bzw. Cluster von Blasten in der Knochenmarkbiopsie nachweisbar

Quellen: [9, 11]
AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; ELN: European LeukemiaNet; Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).

Die AP markiert ein Zwischenstadium im Krankheitsverlauf, das ohne Behandlung nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die BK übergeht. Die BK ähnelt einer akuten Leukämie: Aufgrund der Störung der Hämatopoese kommt es u. a. zu einem erhöhten Infektions-

aufkommen, Fatigue, Dyspnoe, Knochenschmerzen oder erhöhte Blutungsneigung. Unbehandelt beträgt die mediane Dauer von Eintritt in die BK bis zum Tod 6-9 Monate [13]. Patienten in diesem Stadium der Erkrankung sterben am häufigsten an Infektionen, Blutungen und/ oder Blutarmut mit Unterversorgung der Organe mit Sauerstoff. Somit ist die Vermeidung der Transformation von der CP in die AP und BK ein patientenrelevantes Therapieziel. Ein Verweilen der Patienten in der CP bei optimalem Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [9-11].

Operationalisierung in der Studie BFORE

In der Studie BFORE ist die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem ein Übergang in die AP oder BK festgestellt wurde. Die Auswertung erfolgt, entsprechend der Präspezifizierung im SAP, anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse (competing risk events) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region (Hazard Ratio und p-Wert).

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Validität und Patientenrelevanz

Das EFS ist ein kombinierter Endpunkt, der sowohl eine Mortalitäts- als auch Morbiditätskomponenten umfasst (siehe nachfolgenden Abschnitt zur Operationalisierung in der Studie BFORE). Die Validität und Patientenrelevanz des Endpunktes ergibt sich aus der Relevanz der einzelnen Komponenten, die bereits in den vorstehenden Abschnitten zum OS, zur Transformation in die AP/ BK und zum Ansprechen diskutiert werden.

Operationalisierung innerhalb der Studie BFORE

In der Studie BFORE wurde der Endpunkt EFS definiert als die Zeitspanne zwischen dem Tag der Randomisierung und dem Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod aus jeglichem Grund
- Transformation in die AP/ BK
- Verlust des CCyR oder des CHR (bzw. bei Patienten, die kein CHR erreicht haben: Verdopplung der Leukozyten über ≥ 1 Monat auf einen Wert $> 20 \times 10^9/l$)

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Validität und Patientenrelevanz

Der EQ-5D VAS-Fragebogen ist ein von der internationalen Forschungsgruppe EuroQoL zur Unterstützung anderer gesundheitsbezogener Erhebungen entwickeltes generisches Instrument. Dieses besteht aus zwei Komponenten: Der erste Teil des Fragebogens dient der Kategorisierung der gesundheitlichen Einschränkungen der Patienten in fünf verschiedenen Dimensionen (Mobilität, Selbstversorgung, Allgemeine Tätigkeiten, Schmerz/Körperliche

Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit); der zweite Teil des Fragebogen besteht aus einer visuellen Analogskala (VAS), auf der die Patienten ihren Gesundheitszustand im Wertebereich von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) einschätzen [21]. Der EQ-5D VAS zählt auf dem Gebiet der generischen Instrumente zu den weltweit am häufigsten angewendeten Fragebögen und wurde für zahlreiche Länder validiert [22]. Als generisches Instrument ist der Fragebogen nicht speziell für CML-Patienten validiert; vielmehr kann der EQ-5D VAS im Rahmen von klinischen und gesundheitsökonomischen Untersuchungen unabhängig von der vorliegenden Erkrankung als standardisiertes Instrument betrachtet werden. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden ausschließlich die Resultate der EQ-5D VAS zur Bewertung des Gesundheitszustands bzw. der Änderung des Gesundheitszustands der behandelten Patienten berücksichtigt. In der Vergangenheit wurde die EQ-5D VAS als Bewertungsmethode zur Messung des Gesundheitszustandes vom G-BA akzeptiert, u. a. in einem Beschluss im Anwendungsgebiet chronische lymphatische Leukämie [23]. In der Literatur wird für die EQ-5D VAS eine MID von 7-10 Punkten berichtet, wobei ein Wertunterschied von ≥ 7 Punkten bei Krebspatienten als relevant betrachtet wird [24].

Operationalisierung in der Studie BFORE

In der Studie BFORE wird der Gesundheitszustand anhand der VAS des EQ-5D VAS zum Screening sowie zu Woche 12, 24, 36 und 48 erfasst; danach alle 3 Monate bzw. bei Therapieabbruch. Im vorliegenden Dossier werden Responder-Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung, definiert über eine MID von 7 und 10 Punkten, dargestellt. Die für die Nutzenbewertung maßgebliche Analyse ist die Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 7 Punkte. Als Sensitivitätsanalyse wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dargestellt. Supportiv wird eine Analyse der Änderung der EQ-5D VAS gegenüber ihrem Ausgangswert mittels eines MMRM betrachtet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von signifikanten Effekten wird hier, sofern sinnvoll, Hedges' g herangezogen. Das verwendete Modell (vgl. Tabelle 4-40) weicht von dem im CSR enthaltenen MMRM ab, stimmt jedoch mit der im SAP festgelegten Methodik überein. Bei der Prüfung des SAS-Programmcodes für das im CSR präsentierte MMRM hatte sich eine nicht nachvollziehbare Diskrepanz gegenüber dem SAP ergeben.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu

Validität und Patientenrelevanz

Der FACT-Leu ist ein leukämiespezifisches Modul des Functional-Assessment-of-Chronic-Illness-Therapy-Measurement-System (FACIT)-Fragebogens. Er setzt sich zusammen aus dem Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G), einer generischen Skala für onkologische Erkrankungen, und einer leukämiespezifischen Subskala (Leukemia Subscale, LeuS) (siehe Abbildung 1) [25, 26].

Der FACT-G besteht aus vier Subskalen mit insgesamt 27 Items zur Bewertung des physischen Wohlbefindens (PWB, Physical Well-being), sozialen Wohlbefindens (SWB, Social/Family Well-being), emotionalen Wohlbefindens (EWB, Emotional Well-being) und

funktionellen Wohlbefindens (FWB, Functional Well-Being), wobei der Patient jedes Item auf einer Punkteskala von 0-4 beurteilt [27]. Der LeuS umfasst 17 Items zu leukämiespezifischen Belangen, wie z. B. Blutungen oder Müdigkeit, die ebenfalls auf einer Punkteskala von 0-4 bewertet werden. Aus Teilen des FACT-Leu-Fragebogens (PWB- und FWB-Subskala des FACT-G sowie LeuS) wird ein dritter Summen-Score generiert: der Functional Assessment of Cancer Therapy-Trial Outcome Index (FACT-Leu-TOI) [25]. Der FACT-Leu-TOI ist eine effiziente Zusammenfassung körperlicher sowie funktionaler Messpunkte und ein üblicher Endpunkt in klinischen Studien.

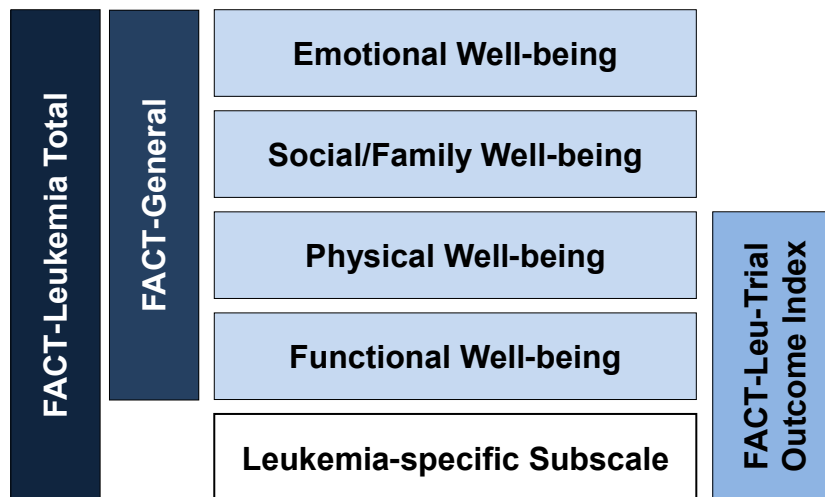


Abbildung 1: Zusammensetzung des FACT-Leu

In der Literatur, die auch einen Übersichtsartikel umfasst, werden für die Subskalen und Summen-Scores des FACT-Leu z. T. mehrere unterschiedliche MID berichtet, wodurch sich jeweils eine Spanne an möglichen Werten ergibt [26, 27]. Diese sind in Tabelle 4-7 zusammengefasst.

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten eine notwendige und wichtige Komponente. Der FACT-Leu-Fragebogen ist ein etabliertes Instrument zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, Health-Related Quality of Life) von Leukämiepatienten, das u. a. für CML-Patienten validiert wurde [25]. Im Rahmen der bereits erfolgten Nutzenbewertung zu Bosutinib in der Zweitlinie bestätigte der G-BA bereits, dass die mittels FACT-Leu erfasste Lebensqualität einen patientenrelevanten Endpunkt für die Nutzenbewertung darstellt [18].

Tabelle 4-7: In der Literatur für den FACT-Leu berichtete MID

	Subskala bzw. Summen-Score	Zusammensetzung	Literaturangabe zu MID
Subskalen	PWB	7 Items	MID = 2 bis 3 [26, 27]
	SWB	7 Items	Nicht verfügbar
	EWB	6 Items	MID = 2 [26, 27]
	FWB	7 Items	MID = 2 bis 3 [18]
	LeuS	17 Items	MID = 4 bis 7 [26]
Summen-Scores	FACT-G	PWB + SWB + EWB + FWB	MID = 3 bis 7 [27]
	FACT-Leu Total	PWB + SWB + EWB + FWB + LeuS	MID = 6 bis 12 [26]
	FACT-Leu-TOI	PWB + FWB + LeuS	MID = 5 bis 6 [26]
EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); LeuS: Leukämiespezifische Skala; MID: Minimal Important Difference; PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index.			

Operationalisierung in der Studie BFORE

In der Studie BFORE werden Ergebnisse zum FACT-Leu-Fragebogen beim Screening, in Woche 1, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 und bei der Abschlussvisite erfasst. Im vorliegenden Dossier werden als maßgebliche Analysen Responder-Analysen der Zeit bis zur Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert, definiert über eine MID dargestellt. Zudem werden – vor dem Hintergrund der in der Literatur für die MID angegebenen Spannen (vgl. Tabelle 4-7) – weitere MID im Rahmen von Sensitivitätsanalysen untersucht. Supportiv wird zudem die Änderung der Score-Werte gegenüber ihrem Ausgangswert anhand von MMRM betrachtet. Zur Beurteilung der klinischen Relevanz von signifikanten Effekten wird hier, sofern sinnvoll, Hedges' g herangezogen. Das verwendete Modell (vgl. Tabelle 4-44) weicht von den im CSR enthaltenen MMRM ab, stimmt jedoch mit der im SAP festgelegten Methodik überein. Bei der Prüfung des SAS-Programmcodes für die im CSR präsentierten MMRM hatte sich eine nicht nachvollziehbare Diskrepanz gegenüber dem SAP ergeben.

Unerwünschte Ereignisse

Validität und Patientenrelevanz

Neben der erwünschten Wirkung treten im Rahmen von Arzneimitteltherapien auch unerwünschte Wirkungen auf, die die Patienten neben der eigentlichen Erkrankung physisch und psychisch zusätzlich belasten können. Dies kann unter Umständen zu einer Verschlechterung der Lebensqualität und in der Folge auch zu einer reduzierten Therapieadhärenz führen. Eine detaillierte Erfassung der unerwünschten Ereignisse erlaubt die Erstellung des Toxizitätsprofils einer Medikation und ist daher für eine Nutzen-Risiko-Abwägung unerlässlich.

Um eine objektive Bewertung der UE im Rahmen der Nutzenbewertung zu ermöglichen, wird einerseits eine Differenzierung schwerer, schwerwiegender sowie zum Therapieabbruch führender UE und andererseits eine Differenzierung verschiedener Symptome bzw. Diagnosen als notwendig erachtet. Zur Differenzierung von Symptomen bzw. Diagnosen stellen dabei neben der generischen Einteilung anhand von MedDRA-Begriffen insbesondere auch vorab festgelegte Gruppierungen von Ereignissen, die im medizinischen Kontext der Studie eine besondere Relevanz aufweisen, eine sinnvolle Bewertungsgröße dar. Eine Mehrfachzählung von Ereignissen ist im Rahmen dieser verschiedenen Einteilungen unvermeidbar, so dass entsprechende Redundanzen bei der Beurteilung der Schadensaspekte zu beachten sind. Darüber hinaus ist davon auszugehen, dass bestimmte Einteilungen auch UE umfassen, die als nicht patientenrelevant zu betrachten sind (z. B. abnormale Laborwerte, die für den Patienten nicht direkt erfahrbar sind). Bei den Abwägungen zum Zusatznutzen ist dies zu berücksichtigen.

Die Reduktion von therapiebedingten Nebenwirkungen stellt gemäß § 2 Satz 3 AM-NutzenV eine patientenrelevante Bewertungsgröße dar [5].

Operationalisierung in der Studie BFORE

In der Studie BFORE wurden UE kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten bis 28 Kalendertage nach seiner letzten Dosis der Studienmedikation erfasst und mit MedDRA Version 19.0 kodiert. Durch das Studienprotokoll war festgelegt, dass eine Verschlechterung der Symptomatik der Grunderkrankung, d. h. auch die Symptome eines Krankheitsprogresses, im Rahmen entsprechender UE erhoben werden sollte. Nicht als UE zu erfassen war dagegen das Auftreten eines Progresses im Sinne von hämatologischen, zytogenetischen und/ oder molekulargenetischen Kriterien (sofern der Progress im Erfassungszeitraum nicht tödlich verlief).

UE von besonderem Interesse, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Indikation hinsichtlich des Sicherheitsprofils der untersuchten Arzneimittel eine besondere Relevanz aufweisen, wurden vorab auf Basis medizinischer Expertise festgelegt [28]. Tabelle 4-8 bietet eine Übersicht über alle als UE von besonderem Interesse definierten Ereignisse und ihre Definition anhand von MedDRA-Begriffen.

Tabelle 4-8: In der Zulassungsstudie BFORE festgelegte UE von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse	Definition (MedDRA-Begriffe)
Ausschlag	<ul style="list-style-type: none"> - HLT: Ausschlag und Exantheme ANE - HLT: Erythem - HLT: Akne - HLT: Dermatitis - HLT: Ekzem
Beeinträchtigung der Leberfunktion	<ul style="list-style-type: none"> - MedDRA SMQ Erkrankungen der Leber: <ul style="list-style-type: none"> o Sub-SMQ (Enge Suche): Choleostase und Gelbsucht hepatischen Ursprungs

UE von besonderem Interesse	Definition (MedDRA-Begriffe)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Sub-SMQ (Enge Suche): Leberversagen, Fibrose und Zirrhose, und andere Leberschadenbedingte Zustände ○ Sub-SMQ (Enge Suche): Hepatitis, nicht infektiös ○ Sub-SMQ (Enge Suche): Leberuntersuchungen, Zeichen und Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▪ PT: Alaninaminotransferase anomal ▪ PT: Alaninaminotransferase erhöht ▪ PT: Aspartataminotransferase anomal ▪ PT: Aspartataminotransferase erhöht ▪ PT: Konjugiertes Bilirubin anomal ▪ PT: Konjugiertes Bilirubin erhöht ▪ PT: Bilirubin im Blut anomal ▪ PT: Bilirubin im Blut erhöht ▪ PT: Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht ▪ PT: Leberenzyme anomal ▪ PT: Leberenzyme erhöht ▪ PT: Leberfunktion anomal ▪ PT: Leberfunktionstest anomal ▪ PT: Leberfunktionstest erhöht ▪ PT: Hyperbilirubinämie ▪ PT: Hypertransaminasämie ▪ PT: Transaminase anomal ▪ PT: Transaminase erhöht ▪ PT: Alkalische Phosphatase im Blut anomal ▪ PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	<ul style="list-style-type: none"> - HLT: Nierenversagen und -funktionsstörung: <ul style="list-style-type: none"> ○ PT: Kreatinin im Blut anomal ○ PT: Kreatinin im Blut erhöht ○ PT: Renale Creatinin-Clearance anomal ○ PT: Kreatininclearance vermindert ○ PT: Glomeruläre Filtrationsrate anomal ○ PT: Glomeruläre Filtrationsrate vermindert
Erguss	<ul style="list-style-type: none"> - PT: Pleuraerguss - PT: Perikarderguss
Gastrointestinales Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> - PT: Übelkeit - PT: Regurgitation - PT: Brechreiz - PT: Erbrechen - PT: Erbrechen explosionsartig - PT: Diarrhö - PT: Darmentleerungsdrang - PT: Häufige Darmentleerungen

UE von besonderem Interesse	Definition (MedDRA-Begriffe)
	<ul style="list-style-type: none"> - PT: Gastrointestinale Hypermotilität
Hämorrhagie	<ul style="list-style-type: none"> - MedDRA SMQ (Enge Suche): Begriffe Blutung (unter Ausschluss der Laborterminologie) - PT: Okkultes Blut im Magen positiv - PT: Okkultes Blut positiv
Hypersensitivität	<ul style="list-style-type: none"> - HLGT: Allergische Erkrankungen
Hypertonie	<ul style="list-style-type: none"> - SOC: Untersuchungen <ul style="list-style-type: none"> o HLGT: Kardiovaskuläre Untersuchungen (unter Ausschluss von enzymatischen Tests); o HLT: Gefäßtest ANE (einschl. Blutdruck): o PT: Blutdruck anomal o PT: Blutdruck ambulatorisch anomal o PT: Blutdruck ambulatorisch erhöht o PT: Blutdruck diastolisch anomal o PT: Blutdruck diastolisch erhöht o PT: Blutdruck erhöht o PT: Blutdruck systolisch anomal o PT: Blutdruck systolisch erhöht - SOC: Gefäßerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> o HLGT: Gefäßbedingter Bluthochdruck
Infektion	<ul style="list-style-type: none"> - SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Kardiales Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> - SOC: Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> o HLGT: Herzrhythmusstörung o HLGT: Herzversagen o HLGT: Erkrankungen des Perikards - SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: <ul style="list-style-type: none"> o PT: Herztod o PT: Plötzlicher Herztod o PT: Plötzlicher Tod - SOC: Untersuchungen: <ul style="list-style-type: none"> o PT: Ejektionsfraktion erniedrigt o MedDRA SMQ (Enge Suche): Torsade-de-pointes/ QT-Verlängerung
Myelosuppression ^a	<ul style="list-style-type: none"> - MedDRA SMQ (Enge Suche): <ul style="list-style-type: none"> o Mehr als einen Typ Blutzelle betreffende hämatopoietische Zytopenien o Hämatopoietische Erythropenie o Hämatopoietische Leukopenie o Hämatopoietische Thrombozytopenie - PT: Knochenmarktoxizität - PT: Hämatokrit erniedrigt - PT: Hämoglobin erniedrigt

UE von besonderem Interesse	Definition (MedDRA-Begriffe)
	<ul style="list-style-type: none"> - PT: Hämatoxizität - PT: Anämie
Ödem	<ul style="list-style-type: none"> - PT enthält den Begriff Ödem - PT enthält den Begriff Gewichtszunahme
Vaskuläres Ereignis	<ul style="list-style-type: none"> - HLGT: Koronararterienerkrankungen - HLGT: Arteriosklerose, Stenose, Gefäßinsuffizienz und Nekrose - HLGT: Embolie und Thrombose - HLT: Therapeutischer Eingriff in der Arterie (ausschl. Aorta) - HLT: ZNS-Blutung und Schlaganfall - HLT: ZNS vaskuläre Erkrankungen ANE - HLT: Lokal unspezifische Gefäßerkrankungen ANE - HLT: Periphere Gefäßerkrankungen ANE (ausschl. PT: Hitzegefühl und PT: Hitzewallung) - HLT: Transiente zerebrovaskuläre Störungen - HLT: Gefäßbildgewinnung ANE - HLT: Gefäßtherapeutische Verfahren ANE
<p>a: Die folgenden MedDRA PT kamen bei Zytopenien zum Einsatz: Anämie (Anämie), Thrombozytopenie (Thrombozytopenie, erworbene amegakaryozytische Thrombozytopenie), Neutropenie (zyklische Neutropenie, fiebrige Neutropenie, idiopathische Neutropenie, Neutropenie).</p> <p>ANE: nicht anderswo klassifiziert; ausschl.: ausschließend; einschl.: einschließend; HLGT: Begriff für die Gruppe hoher Ebene (High Level Group Term); HLT: Begriff hoher Ebene (High Level Term); MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SMQ: Standard MedDRA Query; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis; ZNS: Zentralnervensystem.</p>	

Gemäß SAP erfolgte die Auswertung der UE hauptsächlich deskriptiv; Vergleiche zwischen den Behandlungsarmen waren für UE von speziellem Interesse und für häufige UE mithilfe des exakten Tests von Fisher vorgesehen. Im vorliegenden Dossier werden als maßgebliche Analysen Ereigniszeitanalysen der Zeit bis zum ersten Auftreten von interessierenden UE betrachtet. Der Behandlungsvergleich erfolgt anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.

Wenngleich das Fortschreiten der Grunderkrankung im Sinne von hämatologischen, zytogenetischen und/ oder molekulargenetischen Kriterien in der Studie BFORE grundsätzlich nicht als UE erfasst werden sollte, wurde um einer Empfehlung des G-BA nachzukommen, progressassoziierte UE bei der Analyse nicht zu berücksichtigen, zusätzlich noch ein medizinischer Review der MedDRA PT aller aufgetretenen UE durchgeführt, um progressassoziierte Ereignisse, die dennoch erfasst worden waren, zu identifizieren. Insgesamt wurden dabei drei Ereignisse, die auf einem Progress der Grunderkrankungen zurückgeführt werden, ausfindig gemacht („Akute myeloische Leukämie“, „Chronische myeloische Leukämie“ und „Leukämische Retinopathie“). Ereignisse mit diesen PT im Rahmen dieses

Dossiers von den maßgeblichen Analysen ausgeschlossen. Analysen unter Berücksichtigung der progressassoziierten Ereignisse werden Sensitivitätsanalysen präsentiert.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten¹⁰ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet¹¹ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität¹² erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

¹⁰ DerSimonian R, Laird N. *Meta-analysis in clinical trials*. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

¹¹ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. *Analysing data and undertaking meta-analyses*. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

¹² Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. *Measuring inconsistency in meta-analyses*. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

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

Die dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Daten stammen ausschließlich aus einer Studie. Eine Meta-Analyse kann daher nicht durchgeführt werden. Somit wird auf die Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Sofern Sensitivitätsanalysen im Rahmen der Nutzenbewertung für die Beurteilung der Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich methodischer Faktoren als relevant erachtet werden, werden diese in Abschnitt 4.3.1.3.1 präsentiert.

Die Variation methodischer Faktoren umfasst:

- Verwendung einer anderen Analysepopulation
- Verwendung anderer Responsekriterien (MID von PRO)
- Betrachtung UE unter Einbeziehung von Ereignissen, die als Progression der Erkrankung gesehen werden

Die Ergebnisse von Sensitivitätsanalysen werden weder zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen noch werden hierfür Subgruppenanalysen präsentiert. Des Weiteren werden in diesem Dossier, wie bereits zuvor beschrieben, neben Sensitivitätsanalysen auch supportive Analysen (z. B. eine Betrachtung der Dauer des MMR) präsentiert, die ebenfalls nicht zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen werden.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Um die Abhängigkeit der Ergebnisse von bestimmten Patientencharakteristika und weiteren Faktoren zu untersuchen, wurden Subgruppenanalysen für folgende Faktoren durchgeführt:

- Alter
 - Alter < 65 Jahre
 - Alter \geq 65 Jahre
- Geschlecht
 - Weiblich
 - Männlich
- Region
 - Region 1: USA, Kanada und Westeuropa
 - Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika

- Region 3: Übrige Regionen
- Sokal-Score
 - Geringes Risiko (Sokal-Score <0,8)
 - Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2)
 - Hohes Risiko (Sokal-Score >1,2)

Bei Region und Sokal-Score handelt es sich um die Stratifikationsfaktoren der Zulassungsstudie BFORE. Die Definition der verschiedenen Regionen und die Risikokategorien für den Sokal-Score waren somit vorab festgelegt.

Auf die Durchführung von Subgruppenanalysen für einzelne Studienzentren oder Länder wird in Anbetracht der hohen Anzahl an der Studie BFORE beteiligter Zentren (146) und Ländern (26) verzichtet. Durch die Berücksichtigung des Stratifizierungsfaktors Region werden potenzielle geographische Unterschiede dennoch untersucht.

Der Sokal-Score ist neben dem Euro/ Hasford-Score und dem European Treatment and Outcome Study (EUTOS)-Score einer von drei Prognose-Scores, die genutzt werden, um CML-Patienten in Gruppen niedrigen, intermediären und hohen Risikos zu klassifizieren [11]. Der Sokal-Score beschreibt anhand der prognostischen Faktoren Alter, Milzgröße und Anteil an Thrombozyten und Blasten im peripheren Blut das Risiko der Patienten die Erkrankung nicht zu überleben. Alle Prognose-Scores werden als gleichwertig betrachtet [9].

Den Anforderungen der Dossievorlage entsprechend wird das Bestehen einer potenziellen Effektmodifikation durch einen Subgruppenfaktor jeweils mit Hilfe eines Interaktionstests im Rahmen einer Regressionsanalyse festgestellt. Hierbei wird prinzipiell dasselbe Modell wie für die Hauptanalyse verwendet – jedoch generell ohne Adjustierung/ Stratifizierung für Region und Sokal-Score. Dem Regressionsmodell werden dann der jeweilige Subgruppenfaktor und der Interaktionsterm hinzugefügt und die statistische Signifikanz des Interaktionsterms überprüft. Bei Vorliegen eines signifikanten Interaktionsterms ($p < 0,05$) werden in Abschnitt 4.3.1.3.2 separate Ergebnisse für die betreffende Subgruppe präsentiert und beschrieben.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich¹³. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-

¹³ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

Comparison(MTC)-Meta-Analysen¹⁴, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“¹⁵ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁶, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹⁷.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen. Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹⁸.

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*

¹⁴ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹⁵ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁶ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹⁷ B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

¹⁸ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Es werden im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BFORE (AV001, B1871053)	ja	ja	laufend	5 Jahre	Bosutinib, Imatinib
BELA (B1871008)	nein	ja	abgeschlossen	5 Jahre	Bosutinib, Imatinib

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-9 angegebenen Informationen bilden den Stand vom 28.02.2018 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
BELA (B1871008)	A2: Intervention falsch

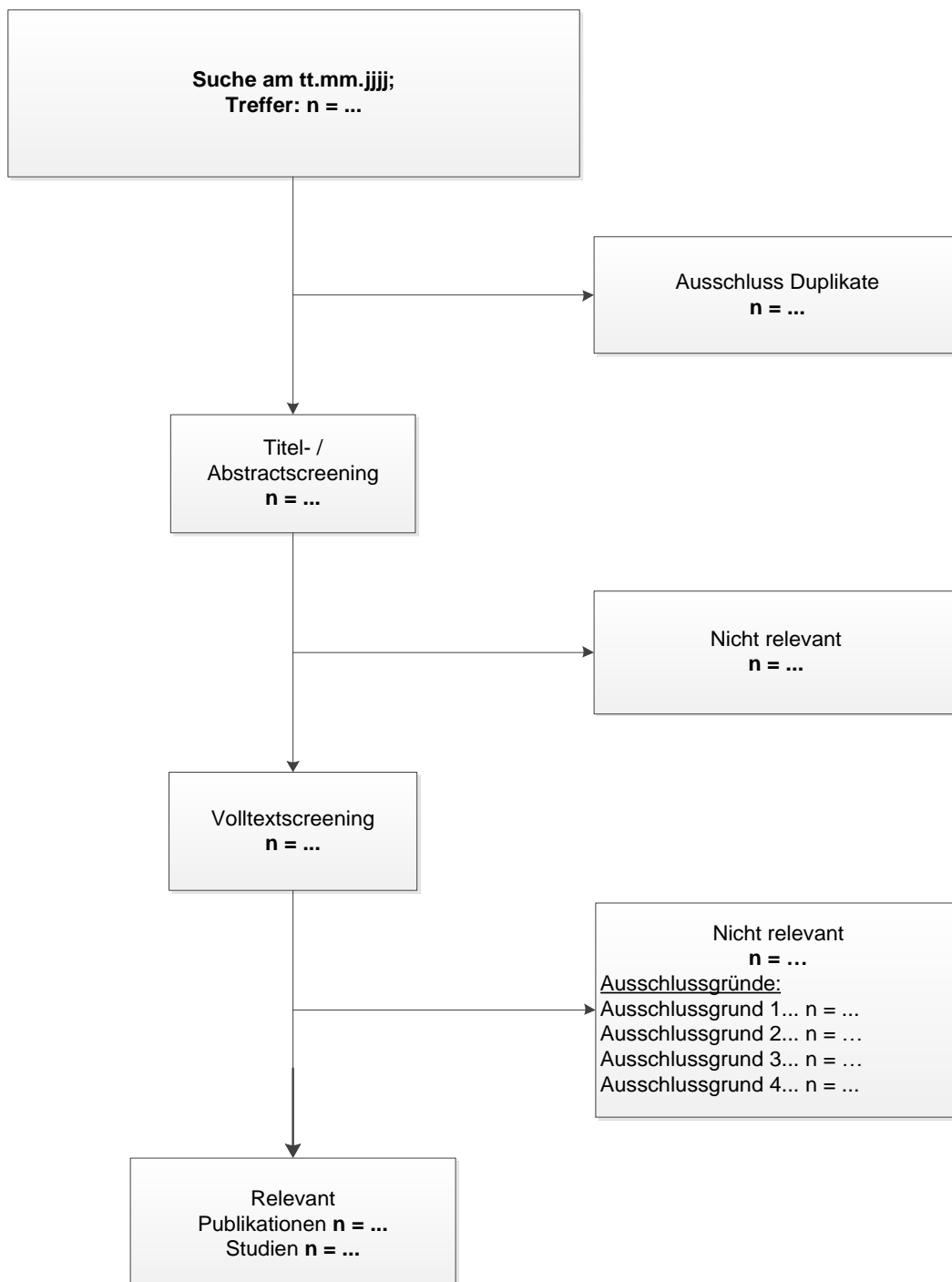
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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



Die bibliographische Literaturrecherche fand am 28.02.2018 statt und erzielte insgesamt 208 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate (n = 46) wurden Titel und Abstract der verbleibenden Publikationen unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 4-2 gesichtet.

Zwei potenziell relevante Publikationen wurden gesichtet und im Volltext betrachtet. Davon wurde eine Publikation ausgeschlossen und eine Publikation als relevant eingestuft. Bei der relevanten Publikation handelt es sich um die Publikation der Zulassungsstudie BFORE [29].

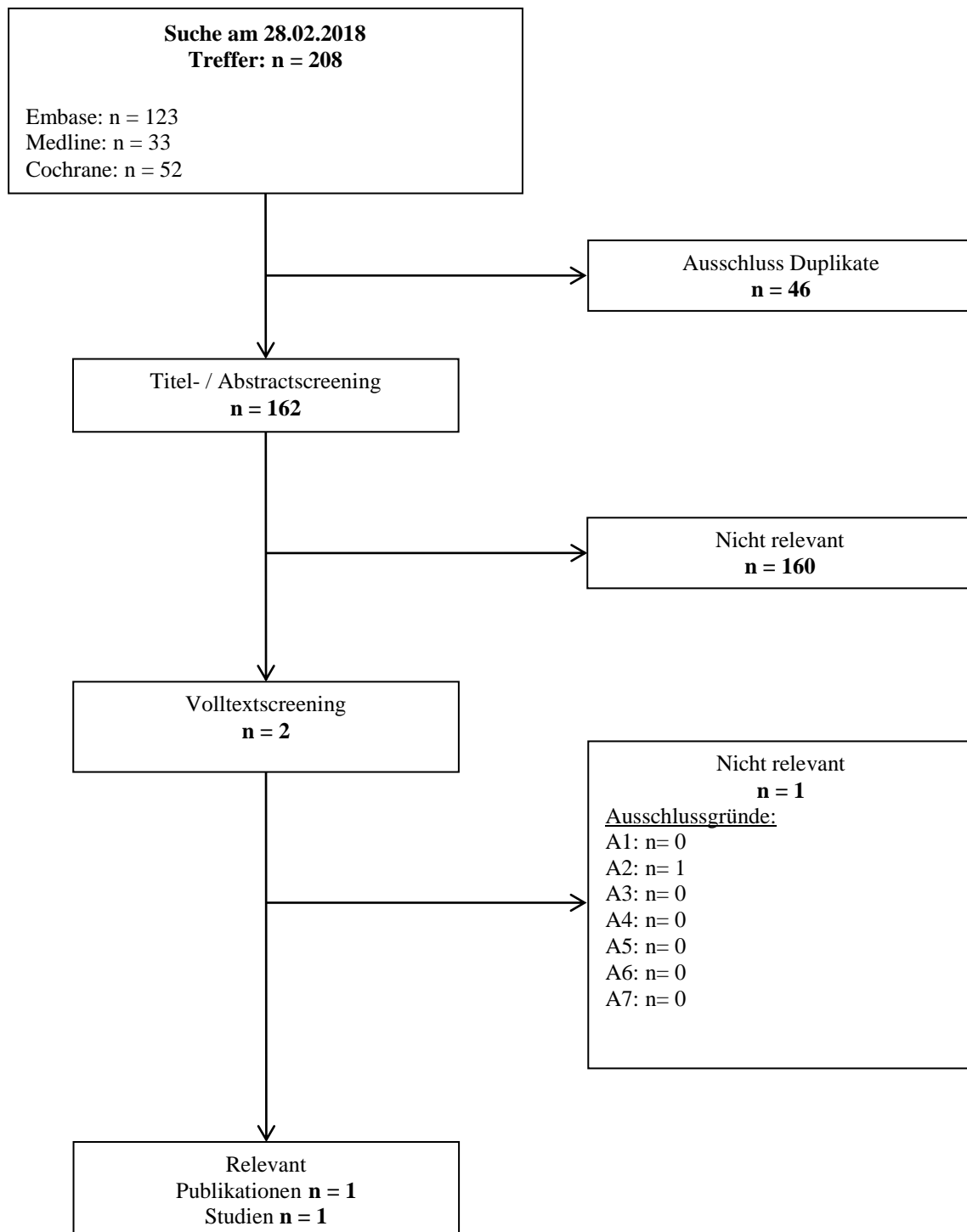


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B.

Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
BFORE (AV001, B1871053)	ClinicalTrials.gov [30] WHO ICTRP [31, 32] EU-CTR [33]	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die in Tabelle 4-11 angegebenen Informationen bilden den Stand vom 28.02.2018 ab.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
BFORE (AV001, B1871053)	ja	ja	nein	ja [28]	ja [30-33]	ja [29]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/ oder -ergebnisse.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
BFORE	Multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter ^a CML in der CP mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten (Definition der CML gemäß ELN-Kriterien)	Bosutinib (N= 268), Imatinib (N= 268)	Geplante Studiendauer: insgesamt ca. 6 Jahre bzw. ca. 5 Jahre ab Einschluss des letzten Patienten – ca. 12 Monate (52 Wochen) Patienten-Rekrutierung – ca. 12 Monate (48 Wochen) Behandlung pro Patient (Core-Treatment-Phase) – ca. 4 Jahre (192 Wochen) Behandlung/ Nachbeobachtung pro Patient (Extensionsphase)	<u>Ort:</u> 146 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, den Niederlanden, Norwegen, Polen, Schweden, Singapur, der Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechischen Republik, der Ukraine, Ungarn, den USA und dem Vereinigten Königreich <u>Zeitraum:</u> Start: 15. Juli 2014 ^b Geplantes Ende: 2020 ^c	<u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt:</u> MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) in den Patienten mit Ph ⁺ CML mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten (mITT-Population) <u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte:</u> MMR innerhalb von 18 Monaten; Dauer des MMR; CCyR innerhalb von 12 Monaten; EFS während der Behandlung; OS
<p>a: Erstdiagnose der CML innerhalb der letzten 6 Monate notwendig. b: Erste Untersuchung des ersten Patienten. c: Geplantes Ende der Extensionsphase.</p> <p><i>ABL</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free survival); ELN: European LeukemiaNet; mITT-Population: Modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).</p>						

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Bosutinib	Imatinib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>																		
BFORE	400 mg1 x mal täglich, oral ^a	400 mg1 x mal täglich, oral ^a	<p>Dosismodifikation: Während der Studie waren in beiden Studienarmen Dosissteigerungen aufgrund ungenügenden Ansprechens oder Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität möglich. Die Dosisänderungen konnten gemäß den nachfolgenden Kriterien zu Monat 3 und zu Monat 4 vorgenommen werden.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dosis-Level</th> <th>Bosutinib (mg/Tag)</th> <th>Imatinib (mg/Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zweite Dosissteigerung (+2)</td> <td>600</td> <td>800</td> </tr> <tr> <td>Erste Dosissteigerung (+1)</td> <td>500</td> <td>600</td> </tr> <tr> <td>Startdosis</td> <td>400</td> <td>400</td> </tr> <tr> <td>Erste Dosisreduktion (-1)</td> <td>300</td> <td>300</td> </tr> <tr> <td>Zweite Dosisreduktion (-2)</td> <td>Mit Zustimmung des Sponsors^b</td> <td>Nicht erlaubt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kriterien für Therapieabbruch:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Transformation in die AP/ BK oder Zutreffen eines der folgenden Kriterien trotz Dosissteigerung (bzw. bei UE, die keine Dosissteigerung erlauben): <ul style="list-style-type: none"> o Kein CHR nach ≥ 24 Wochen o Kein minCyR nach ≥ 24 Wochen o Kein MCyR nach ≥ 12 Monaten o Kein CCyR nach ≥ 72 Wochen^c o Verlust des MCyR oder CCyR^c o Verlust des CHR (bzw. bei Patienten, die kein CHR erreicht haben: Verdopplung der Leukozyten über ≥ 1 Monat auf einen Wert $> 20 \times 10^9/l$)^c - Toxizitätsbedingte Dosisunterbrechung von mehr als 4 Wochen - Notwendigkeit einer Dosisreduktion < 300 mg/Tag (sofern bei Patienten im Bosutinib-Arm keine Zustimmung des Sponsors vorlag) - Verwendung unerlaubter Begleitmedikation erforderlich - Relevante UE, Protokollverletzungen, Non-Compliance, Schwangerschaft, Entscheidung des Sponsors oder Stopp der Studie 	Dosis-Level	Bosutinib (mg/Tag)	Imatinib (mg/Tag)	Zweite Dosissteigerung (+2)	600	800	Erste Dosissteigerung (+1)	500	600	Startdosis	400	400	Erste Dosisreduktion (-1)	300	300	Zweite Dosisreduktion (-2)	Mit Zustimmung des Sponsors ^b	Nicht erlaubt
Dosis-Level	Bosutinib (mg/Tag)	Imatinib (mg/Tag)																			
Zweite Dosissteigerung (+2)	600	800																			
Erste Dosissteigerung (+1)	500	600																			
Startdosis	400	400																			
Erste Dosisreduktion (-1)	300	300																			
Zweite Dosisreduktion (-2)	Mit Zustimmung des Sponsors ^b	Nicht erlaubt																			

Studie	Bosutinib	Imatinib	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<p>a: Für beide Behandlungen (Bosutinib/ Imatinib) wurde die Einnahme am Morgen zusammen mit einer Mahlzeit und ca. 200 ml Wasser empfohlen.</p> <p>b: Mit Zustimmung des Sponsors war eine weitere Dosisreduktion auf 200 mg/Tag ggf. erlaubt.</p> <p>c: Jeweils mit Bestätigung durch eine zweite Messung zu einem definierten späteren Zeitpunkt.</p> <p>AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); MCyR: gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); minCyR: minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response); UE: unerwünschte Ereignisse.</p>			

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

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie BFORE, mITT-Population			Studie BFORE, ITT-Population		
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Gesamt (N=487)	Bosutinib (N=268)	Imatinib (N=268)	Gesamt (N=536)
Alter (Jahre)						
n (fehlende Angabe)	246 (0)	241 (0)	487 (0)	268 (0)	268 (0)	536 (0)
Mittel (SD)	50,8 (15,51)	51,2 (14,03)	51,0 (14,78)	50,8 (15,40)	50,9 (14,43)	50,9 (14,91)
Median	52	53	53	53	53	53
Min; Max	18; 84	19; 84	18; 84	18; 84	19; 84	18; 84
Alter, n (%)						
< 65 Jahre	198 (80,5)	199 (82,6)	397 (81,5)	215 (80,2)	220 (82,1)	435 (81,2)
≥ 65 Jahre	48 (19,5)	42 (17,4)	90 (18,5)	53 (19,8)	48 (17,9)	101 (18,8)
Geschlecht, n (%)						
Weiblich	104 (42,3)	106 (44,0)	210 (43,1)	112 (41,8)	113 (42,2)	225 (42,0)
Männlich	142 (57,7)	135 (56,0)	277 (56,9)	156 (58,2)	155 (57,8)	311 (58,0)
Ethnie, n (%)						
Asiatisch	30 (12,2)	30 (12,4)	60 (12,3)	33 (12,3)	34 (12,7)	67 (12,5)
Schwarz oder afroamerikanisch	10 (4,1)	10 (4,1)	20 (4,1)	10 (3,7)	10 (3,7)	20 (3,7)
Weiß	192 (78,0)	187 (77,6)	379 (77,8)	211 (78,7)	206 (76,9)	417 (77,8)
Andere	14 (5,7)	13 (5,4)	27 (5,5)	14 (5,2)	17 (6,3)	31 (5,8)
Fehlende Angabe	0	1 (0,4)	1 (0,2)	0	1 (0,4)	1 (0,2)

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

	Studie BFORE, mITT-Population			Studie BFORE, ITT-Population		
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Gesamt (N=487)	Bosutinib (N=268)	Imatinib (N=268)	Gesamt (N=536)
Körpergewicht (kg)						
n (fehlende Angabe)	245 (1)	241 (0)	486 (1)	266 (2)	268 (0)	534 (2)
Mittel (SD)	76,97 (18,027)	76,64 (18,570)	76,81 (18,280)	77,18 (17,875)	76,91 (19,160)	77,04 (18,514)
Median	74,6	76,2	75,75	75,3	76,1	75,95
Min; Max	35,0; 125,0	35,2; 147,0	35,0; 147,0	35,0; 125,0	35,2; 150,5	35,0; 150,5
Körpergröße (cm)						
n (fehlende Angabe)	243 (3)	240 (1)	483 (4)	264 (4)	267 (1)	531 (5)
Mittel (SD)	169,54 (10,905)	169,76 (10,512)	169,65 (10,701)	169,59 (10,723)	170,03 (10,487)	169,81 (10,598)
Median	170	170	170	170	170	170
Min; Max	147,0; 195,0	139,0; 198,0	139,0; 198,0	147,0; 195,0	139,0; 198,0	139,0; 198,0
BMI (kg/m²)						
n (fehlende Angabe)	243 (3)	240 (1)	483 (4)	264 (4)	267 (1)	531 (5)
Mittel (SD)	26,64 (5,429)	26,46 (5,557)	26,55 (5,488)	26,70 (5,397)	26,44 (5,596)	26,57 (5,494)
Median	25,71	25,51	25,59	25,73	25,44	25,54
Min; Max	15,4; 44,0	13,4; 51,5	13,4; 51,5	15,4; 44,0	13,4; 51,5	13,4; 51,5
ECOG-Performance-Status, n (%)						
0	174 (70,7)	170 (70,5)	344 (70,6)	195 (72,8)	193 (72,0)	388 (72,4)
1	72 (29,3)	70 (29,0)	142 (29,2)	73 (27,2)	74 (27,6)	147 (27,4)
Fehlende Angabe	0	1 (0,4)	1 (0,2)	0	1 (0,4)	1 (0,2)

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

	Studie BFORE, mITT-Population			Studie BFORE, ITT-Population		
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Gesamt (N=487)	Bosutinib (N=268)	Imatinib (N=268)	Gesamt (N=536)
Geographische Region, n (%)						
Region 1: USA, Kanada und Westeuropa	137 (55,7)	135 (56,0)	272 (55,9)	152 (56,7)	152 (56,7)	304 (56,7)
Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika	74 (30,1)	73 (30,3)	147 (30,2)	77 (28,7)	77 (28,7)	154 (28,7)
Region 3: Übrige Regionen	35 (14,2)	33 (13,7)	68 (14,0)	39 (14,6)	39 (14,6)	78 (14,6)
Sokal-Score, n (%)						
Hohes Risiko (Sokal-Score > 1,2)	51 (20,7)	51 (21,2)	102 (20,9)	53 (19,8)	53 (19,8)	106 (19,8)
Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8 – 1,2)	101 (41,1)	95 (39,4)	196 (40,2)	110 (41,0)	109 (40,7)	219 (40,9)
Geringes Risiko (Sokal-Score < 0,8)	94 (38,2)	95 (39,4)	189 (38,8)	105 (39,2)	106 (39,6)	211 (39,4)
Nachweis des Philadelphia-Chromosoms, n (%)						
Ja	246 (100)	241 (100)	487 (100)	249 (92,9)	244 (91,0)	493 (92,0)
Nein	0	0	0	6 (2,2)	6 (2,2)	12 (2,2)
Fehlende Angabe	0	0	0	13 (4,9)	18 (6,7)	31 (5,8)
BCR-ABL-Transkript-Typ						
Typisch ^a	246 (100)	241 (100)	487 (100)	265 (98,9)	263 (98,1)	528 (98,5)
Atypisch	0	0	0	3 (1,1)	5 (1,9)	8 (1,5)

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

	Studie BFORE, mITT-Population			Studie BFORE, ITT-Population		
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Gesamt (N=487)	Bosutinib (N=268)	Imatinib (N=268)	Gesamt (N=536)
Zeit seit Diagnose der CML (Tage)						
n (fehlende Angabe)	237 (9)	227 (14)	464 (23)	256 (12)	254 (14)	510 (26)
Mittel (SD)	36,6 (35,01)	38,2 (36,39)	37,3 (35,66)	35,5 (34,09)	37,7 (36,61)	36,6 (35,35)
Median	23,0	26,0	24,0	23,0	25,0	24,0
Min; Max	4; 183	1; 183	1; 183	4; 183	1; 183	1; 183
Vorhergehende Therapie mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid, n (%)						
Ja	130 (52,8)	133 (55,2)	263 (54,0)	141 (52,6)	145 (54,1)	286 (53,4)
Nein	116 (47,2)	108 (44,8)	224 (46,0)	127 (47,4)	123 (45,9)	250 (46,6)
Extramedulläre Erkrankung, (%)						
Ja	14 (5,7)	8 (3,3)	22 (4,5)	14 (5,2)	9 (3,4)	23 (4,3)
Nein	231 (93,9)	230 (95,4)	461 (94,7)	253 (94,4)	256 (95,5)	509 (95,0)
Fehlende Angabe	1 (0,4)	3 (1,2)	4 (0,8)	1 (0,4)	3 (1,1)	4 (0,7)
Kardiale Erkrankung, n (%)						
Ja	28 (11,4)	29 (12,0)	57 (11,7)	31 (11,6)	32 (11,9)	63 (11,8)
Nein	218 (88,6)	212 (88,0)	430 (88,3)	237 (88,4)	236 (88,1)	473 (88,2)
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017), ergänzt durch den Klinischen Studienbericht der Studie BFORE vom 20.04.2017 (CSR Version 2.0).						
a: Typische <i>BCR-ABL</i> -Transkripte sind b2a2 und b3a2.						
<i>ABL</i> : Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>BCR</i> : Breakpoint Cluster Region; BMI: Body-Mass-Index; CML: chronische myeloische Leukämie; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, ITT-Population: Intention-to-treat-Population; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).						

Tabelle 4-16: Gründe für Therapieabbrüche – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie BFORE, mITT-Population			Studie BFORE, Safety-Population		
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Gesamt (N=487)	Bosutinib (N=268)	Imatinib (N=265)	Gesamt (N=533)
Therapieabbruch, n (%)						
Jeglicher Grund	73 (29,7)	80 (33,2)	153 (31,4)	78 (29,1)	89 (33,6)	167 (31,3)
Therapieassoziiertes UE	41 (16,7)	23 (9,5)	64 (13,1)	43 (16,0)	26 (9,8)	69 (12,9)
Nicht-therapieassoziiertes UE	7 (2,8)	2 (0,8)	9 (1,8)	7 (2,6)	2 (0,8)	9 (1,7)
Progress der Erkrankung	2 (0,8)	4 (1,7)	6 (1,2)	2 (0,7)	4 (1,5)	6 (1,1)
Therapieversagen (suboptimales Ansprechen)	11 (4,5)	31 (12,9)	42 (8,6)	11 (4,1)	35 (13,2)	46 (8,6)
Tod	1 (0,4)	4 (1,7)	5 (1,0)	1 (0,4)	4 (1,5)	5 (0,9)
Entscheidung des Patienten	5 (2,0)	3 (1,2)	8 (1,6)	5 (1,9)	2 (0,8)	7 (1,3)
Entscheidung des Prüfarztes	3 (1,2)	6 (2,5)	9 (1,8)	4 (1,5)	8 (3,0)	12 (2,3)
Protokollverletzung	2 (0,8)	4 (1,7)	6 (1,2)	3 (1,1)	3 (1,1)	6 (1,1)
Patient nicht wiedererschienen	0	1 (0,4)	1 (0,2)	0	1 (0,4)	1 (0,2)
Lost to Follow-up	1 (0,4)	0	1 (0,2)	1 (0,4)	1 (0,4)	2 (0,4)
Andere Gründe	0	2 (0,8)	2 (0,4)	1 (0,4)	3 (1,1)	4 (0,8)
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).						
ITT-Population: Intention-to-treat-Population; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population, UE: unerwünschtes Ereignis.						

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

Tabelle 4-17: Behandlungs- und Beobachtungsdauer beim vorliegenden Datenschnitt – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Studie BFORE, mITT-Population		Studie BFORE, ITT-Population	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Bosutinib (N=268)	Imatinib (N=268)
Behandlungsdauer (Wochen)				
n (fehlende Angabe)	246 (0)	239 (2)	268 (0)	265 (3)
Mittel (SD)	95,7 (41,40)	92,5 (42,05)	95,7 (41,24)	92,5 (41,29)
Median	108,1	107,1	108,1	106,9
Min; Max	1; 146	3; 144	1; 146	3; 145
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des Gesamtüberlebens (Wochen)				
n (fehlende Angabe)	246 (0)	241 (0)	268 (0)	268 (0)
Mittel (SD)	113,98 (21,444)	113,16 (23,488)	113,51 (21,834)	112,78 (23,824)
Median	115,86	116,14	115,21	116,07
Min; Max	1,6; 146,9	7,4; 147,1	1,6; 146,9	2,1; 147,1
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des molekularen Ansprechens/MMR (Wochen)				
n (fehlende Angabe)	246 (0)	241 (0)	268 (0)	268 (0)
Mittel (SD)	90,00 (37,084)	85,80 (38,644)	89,57 (37,153)	84,59 (39,017)
Median	96,86	96,29	96,86	96,14
Min; Max	0,0; 145,7	0,0; 144,9	0,0; 145,7	0,0; 145,1

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

	Studie BFORE, mITT-Population		Studie BFORE, ITT-Population	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Bosutinib (N=268)	Imatinib (N=268)
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung der EQ-5D VAS (Wochen)				
n (fehlende Angabe)	246 (0)	241 (0)	268 (0)	268 (0)
Mittel (SD)	92,47 (38,725)	88,19 (40,361)	92,42 (38,624)	88,02 (39,839)
Median	107,57	97,14	107,50	97,00
Min; Max	0,0; 145,7	0,0; 144,3	0,0; 145,7	0,0; 145,1
Beobachtungsdauer bis zur letzten vorliegenden Erfassung des FACT-Leu (Wochen)				
n (fehlende Angabe)	246 (0)	241 (0)	268 (0)	268 (0)
Mittel (SD)	92,47 (38,725)	88,24 (40,367)	92,42 (38,624)	88,06 (39,845)
Median	107,57	97,14	107,50	97,07
Min; Max	0,0; 145,7	0,0; 144,3	0,0; 145,7	0,0; 145,1
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).				
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens, FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia, ITT-Population: Intention-to-treat-Population; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).				

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

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

Studiendesign

Die Studie BFORE ist eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, offene, Phase-III-Überlegenheitsstudie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter CML. Die einzuschließende Patientenpopulation bestand aus erwachsenen Patienten mit gemäß ELN-Kriterien diagnostizierter CML in der CP, bei denen ein Nachweis von *BCR-ABL*-Transkripten erfolgt war und deren Erstdiagnose ≤ 6 Monate zurücklag. Mit Ausnahme von Hydroxyharnstoff oder Anagrelid durften die Patienten keinerlei vorhergehende Therapie der CML, einschließlich TKI, erhalten haben. Die Randomisierung der Studienteilnehmer zum Bosutinib- oder Imatinib-Arm erfolgte im Verhältnis 1:1, wobei nach Sokal-Score und geographischer Region stratifiziert wurde.

In beiden Behandlungsarmen waren als Startdosis 400 mg/Tag vorgesehen. Bei Auftreten von Toxizität waren Dosisreduktionen (im Bosutinib-Arm auf 300 mg/Tag und mit Zustimmung des Sponsors ggf. auf 200 mg/Tag, im Imatinib-Arm auf 300 mg/Tag) und bei ungenügendem Ansprechen Dosissteigerungen (im Bosutinib-Arm bis 600 mg/Tag, im Imatinib-Arm bis 800 mg/Tag) möglich. Die Studie bestand aus einer Core-Treatment-Phase von ca. 12 Monaten (52 Wochen) pro Patient, in der Visiten zu Woche 1, 4, 8, 12, 16, 20, 24, 36 und 48 erfolgten, und einer Extensionsphase zur Behandlung und Nachbeobachtung von ca. 4 Jahren (192 Wochen) pro Patient, in der Visiten zunächst alle 12 Wochen und später alle 24 Wochen erfolgten.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die MMR nach 12 Monaten bei Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen *BCR-ABL*-Transkripten (b2a2- und/ oder b3a2) zum Zeitpunkt des Screenings. Die Population der Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen *BCR-ABL*-Transkripten wurde als primäre Analysepopulation für den primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte definiert (mITT-Population). Diese Population entspricht der Zielpopulation von Bosutinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Behandlung neu- diagnostizierter Ph⁺ CML.

Studienpopulation

Von den zwischen Juli 2014 und August 2015 insgesamt 590 gescreenten Individuen wurden insgesamt 536 randomisiert, wobei dem Bosutinib-Arm und dem Imatinib-Arm jeweils 268 Patienten zugewiesen wurden (ITT-Population). Insgesamt erhielten 533 Patienten mindestens eine Dosis der ihnen zugeteilten Studienmedikation (Safety-Population); drei Patienten (im Imatinib-Arm) wurden im Rahmen der Studie nicht behandelt. Von den 536 randomisierten Patienten zählen 487 Patienten (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) zur mITT-Population.

Bei allen randomisierten Patienten und somit in der ITT-Population wurden *BCR-ABL*-Fusionstranskripte mittels PCR nachgewiesen, was als Einschlusskriterium Voraussetzung für die Studienteilnahme war und mit der pathogenetisch der CML zugrundeliegende Mutation samt Bildung der atypischen Bcr-Abl-Kinase einhergeht.

Der Nachweis des sogenannten Philadelphia-Chromosoms (Ph) als mikroskopisch sichtbarer Entsprechung dieser Fusion erfolgte erst nach Randomisierung. In etwa 90-95 % der Fälle lässt sich die pathologische *BCR-ABL*-Neuanordnung zytogenetisch in Form des Ph-Chromosoms nachweisen, während in den übrigen Fällen komplexere Rekombinationsvorgänge zugrunde liegen. Diese Rekombinationen können auch weitere chromosomale Regionen betreffen und mit zytogenetischen Methoden bei scheinbar normalem Karyotyp unsichtbar bleiben [19, 34, 35]. Alle Patienten mit positivem Ph-Nachweis (Ph⁺ CML) bilden die mITT-Population.

Die Baseline-Charakteristika der Studienteilnehmer sind für die ITT- und die mITT-Population in Tabelle 4-15 dargestellt. In beiden Populationen waren die Studienarme in Bezug auf die demographischen Merkmale der Patienten ausgewogen: Alter, Geschlecht, Körpergröße, Gewicht, BMI und Ethnie der Patienten waren jeweils im Bosutinib-Arm und im Imatinib-Arm vergleichbar. Das mediane Alter der Patienten in der mITT-Population betrug 53 Jahre und der Anteil weiblicher Patienten war insgesamt geringer als der Anteil männlicher Studienteilnehmer (58 % versus 42 %). Sowohl im Bosutinib- als auch im Imatinib-Arm waren in der mITT-Population 78 % der Patienten weiß, 12 % asiatisch und 4 % schwarz oder afroamerikanisch. Die meisten Patienten in der mITT-Population zeigten einen ECOG-Performance-Status von 0 (71 %), wobei der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status von 1 im Bosutinib- und im Imatinib-Arm vergleichbar war (jeweils 29 %). Die Studienteilnehmer der mITT-Population wurden zu 56 % in Region 1 (USA, Kanada und Westeuropa), zu 30 % in Region 2 (Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika) und zu 14 % in Region 3 (Übrige Regionen) eingeschlossen. In Bezug auf den Sokal-Score bei Randomisierung war die Verteilung der Patienten mit hohem Risiko (Sokal-Score > 1,2), mittlerem Risiko (Sokal-Score 0,8–1,2) und geringem Risiko (Sokal-Score < 0,8) in der mITT-Population in den beiden Studienarmen ähnlich (21 % versus 41 % versus 38 % im Bosutinib-Arm; 21 % versus 39 % versus 39 % im Imatinib-Arm). Die Mehrheit der Patienten in der mITT-Population wies einen Sokal-Score mit geringem oder mittlerem Risiko auf (79 %), wobei sich keine Unterschiede zwischen dem Bosutinib- und dem Imatinib-Arm ergaben. Die mediane Zeit seit Diagnose der CML in der mITT-Population betrug im Bosutinib-Arm 23 Tage und im Imatinib-Arm 26 Tage. Der Anteil der Patienten in der mITT-Population, die eine vorhergehende Therapie mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid erhalten hatten, belief sich im Bosutinib-Arm auf 53 % und im Imatinib-Arm auf 55 %. Eine extramedulläre Erkrankung wiesen in der mITT-Population 6 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 3 % der Patienten im Imatinib-Arm auf; eine kardiale Erkrankung lag bei 11 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 12 % der Patienten im Imatinib-Arm vor.

Die BFORE ist eine laufende Studie. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der Studie BFORE beruhen auf dem aktuellsten verfügbaren Datenschnitt (12.07.2017), bei

dem für alle verbliebenen Patienten mindestens Daten bis zur Visite nach 96 Wochen (24 Monaten) verfügbar waren. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die mediane Behandlungsdauer im Bosutinib-Arm 96 Wochen und im Imatinib-Arm 93 Wochen (vgl. Tabelle 4-17). Darüber hinaus umfasst der Datenschnitt in Bezug auf das Gesamtüberleben im Bosutinib-Arm und im Imatinib-Arm jeweils eine mediane Beobachtungsdauer von 116 Wochen. In Bezug auf das MMR liegt dem Datenschnitt eine mediane Beobachtungsdauer von 97 Wochen im Bosutinib-Arm und von 96 Wochen im Imatinib-Arm zugrunde. Hinsichtlich der beiden PRO-Endpunkte (EQ-5D VAS und FACT-Leu) beträgt die mediane Beobachtungsdauer 108 Wochen im Bosutinib-Arm und 97 Wochen im Imatinib-Arm.

In der mITT-Population wurde die Studienbehandlung bis zum Datenschnitt bei 73 Patienten (30 %) im Bosutinib-Arm und bei 80 Patienten (33 %) im Imatinib-Arm abgebrochen (Tabelle 4-16). Der Grund für den Therapieabbruch war bei 48 Patienten (20 %) im Bosutinib-Arm und bei 25 Patienten (10 %) im Imatinib-Arm das Auftreten eines UE. Ein Therapieversagen oder ein Krankheitsprogress begründeten bei 13 Patienten (5 %) im Bosutinib-Arm und bei 35 Patienten (15 %) im Imatinib-Arm den Therapieabbruch. Eine Entscheidung des Patienten, eine Entscheidung des Prüfarztes, eine Protokollverletzung, ein Nichtwiedererscheinen des Patienten oder ein „Lost to Follow-up“-Status waren bei 11 Patienten (4 %) Bosutinib-Arm und bei 14 Patienten (6 %) im Imatinib-Arm der Abbruchsgrund. Bei 1 Patienten (< 1 %) im Bosutinib-Arm und bei 4 Patienten (2 %) im Imatinib-Arm war der Therapieabbruch durch ihren Tod bedingt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie BFORE handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte Phase-3-Studie, die Patienten aus 146 Zentren weltweit, darunter auch aus Deutschland, umfasst. Die Analyse der Patientencharakteristika der Studie BFORE lässt darauf schließen, dass das Patientenkollektiv nicht vom deutschen Versorgungskontext abweicht:

Das mediane Alter der in der Studie BFORE eingeschlossenen Patienten weicht mit 53 Jahren nur leicht von dem für die Erstdiagnose der CML typischen medianen Erkrankungsalter von 57-60 Jahren in Europa ab [36]. Ein Großteil der Patienten (81 %) in der Studie BFORE wies bei Erstdiagnose ein Alter < 65 Jahre auf. Das Ph-Chromosom, welches bei 90-95 % aller CML-Erkrankungen nachweisbar ist, konnte in der Studie BFORE in 92 % der Patienten nachgewiesen werden. Es überwogen die für die *BCR-ABL*-Neuanordnung typischen Transkripte b2a2 und b3a2 (99 % aller Patienten) [11, 34].

Generell erkranken Männer etwas häufiger an CML als Frauen [37]. In der Studie BFORE lag der Anteil männlicher Patienten bei 58 %. Eine ähnliche Geschlechterverteilung findet sich im deutschen Versorgungskontext: Für das Jahr 2014 berichtet das Zentrum für Krebsregisterdaten von einem Anteil der Männer an der Zahl der Neuerkrankungen von 52 % [38].

Die in der Studie verwendeten Dosierungen der Wirkstoffe entsprechen der für Deutschland gültigen Dosierung gemäß Fachinformation. Bei den erhobenen patientenrelevanten

Endpunkten handelt es sich um national wie auch international anerkannte Parameter. Diese sind entsprechend in den deutschen und europäischen Leitlinien definiert und werden auch basierend auf diesen Definitionen im deutschen Versorgungsalltag u. a. zur Verlaufskontrolle der CML eingesetzt [9-11].

Zusammenfassend ist daher von einer Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie BFORE auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
BFORE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die in die Studie BFORE eingeschlossenen Patienten wurden in einem 1:1-Verhältnis zu Bosutinib und Imatinib randomisiert. Die Randomisierung erfolgte in Blöcken, stratifiziert nach Sokal-Score zum Zeitpunkt des Screenings und geographischer Region. Die Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit erfolgte durch die Verwendung eines Interaktiven Voice Response Systems (IVRS). Im Ergebnis lieferte die Randomisierung gut balancierte Behandlungsgruppen bezüglich der betrachteten Patientencharakteristika (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1) und wird somit als adäquat erachtet.

Eine Verblindung der Prüfarzte oder Patienten hinsichtlich der Studientherapie erfolgte nicht. Einer hieraus potenziell resultierenden Verzerrung wurde bei bestimmten Endpunkten jedoch durch eine Verblindung des Personals im Zentrallabor bzw. der Pathologie als Endpunkterheber entgegengewirkt, so dass diesbezüglich eine differenzierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene erforderlich ist und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht pauschal als hoch betrachtet wird.

Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial der Studie BFORE als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	OS	An- sprechen ^a	Zeit bis zur Trans- formation in die AP/ BK	EFS	Gesund- heits- zustand gemäß EQ- 5D VAS	Gesund- heits- bezogene Lebens- qualität gemäß FACT-Leu	UE
BFORE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>a: Der Endpunkt Ansprechen umfasst für das MMR, MR⁴, MR^{4,5} jeweils die Zeit bis zum Ansprechen und das Ansprechen nach 24 Monaten als maßgebliche Analysen.</p> <p>AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; FACT-Leu: Functional-Assessment-of-Cancer Therapy-Leukemia-Fragebogen; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); MR⁴/MR^{4,5}: Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); UE: unerwünschte Ereignisse.</p>							

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt OS

Studie	Operationalisierung
BFORE	<p>Das OS ist die Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache. Patienten, bei denen das Ereignis Tod nicht auftrat, wurden zum letzten Zeitpunkt, an dem sie noch am Leben waren, zensiert.</p> <p>Die Dauer des OS berechnet sich aus dem Zeitpunkt des Todes oder dem Zensierungszeitpunkt minus dem Randomisierungszeitpunkt plus einen Tag, umgerechnet in Wochen. Auch bei Patienten, die die Studie abbrechen, wurde der Überlebensstatus im Rahmen des Long-Term-Follow-up alle drei Monate telefonisch ermittelt.</p> <p>Die OS-Ergebnisse im vorliegenden Dossier basieren auf einem Datenschnitt vom 12.07.2017.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region. Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.</p> <p>Als Analysepopulation wird der maßgeblichen Analyse die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>Zusätzlich erfolgt auch eine Auswertung auf Basis der ITT-Population, die als Sensitivitätsanalyse betrachtet wird.</p>
ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: modifizierte Intention-to-Treat-Population; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt OS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Aufgrund ihrer klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit ist bei der Mortalität unbeachtet des offenen Studiendesigns nicht von einer Verzerrung auszugehen.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt. Durch die Betrachtung der mITT-Population als maßgebliche Analysepopulation ergibt sich keine Verletzung des ITT-Prinzips, da die Zugehörigkeit der Patienten zu dieser Population bereits vor der Randomisierung durch ihren Ph-Status festgelegt war. Aus den als Sensitivitätsanalyse dargestellten Ergebnissen für die ITT-Population ist zudem ersichtlich, dass in beiden Analysepopulationen sehr ähnliche Ergebnisse vorliegen, so dass die Wahl der Analysepopulation hier keinen kritischen Einfluss hat.

Die Beobachtungsdauer für den Endpunkt OS war beim vorliegenden Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-17). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt OS nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt OS als niedrig eingestuft. Gleichwohl ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt OS beim vorliegenden Datenschnitt noch unreif ist und der Nachweis eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes noch nicht zu erwarten war. CML-Patienten weisen unter Behandlung mit TKI eine gute Prognose auf, so dass zur Beurteilung des OS eine entsprechend lange Beobachtungsdauer erforderlich ist.

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

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Endpunkt OS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
OS					
BFORE mITT-Population	3/246 (1,2)	NA [NA; NA]	9/241 (3,7)	NA [NA; NA]	0,33 [0,09; 1,23] 0,0828
BFORE ITT-Population	3/268 (1,1)	NA [NA; NA]	9/268 (3,4)	NA [NA; NA]	0,34 [0,09; 1,24] 0,0859
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Dauer des OS (Kaplan-Meier-Analyse).					
HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival).					

Sowohl in der mITT- als auch in der ITT-Population ergab sich für den Endpunkt OS kein signifikanter Unterschied zwischen dem Bosutinib- und dem Imatinib-Arm. Vor dem Hintergrund konsistenter Ereigniszahlen in den beiden Analysepopulationen, steht nicht zu befürchten, dass sich bei der Betrachtung der mITT-Population ein unzureichendes Bild der Mortalität ergibt. In der mITT-Population verstarben bis zum vorliegenden Datenschnitt im Bosutinib-Arm 3 Patienten (1 %) und im Imatinib-Arm 9 Patienten (4 %). Tendenziell liegt ein numerischer Überlebensvorteil für die Patienten im Bosutinib-Arm im Vergleich zu den Patienten im Imatinib-Arm vor (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,09; 1,23]; $p = 0,0828$).

Kaplan-Meier-Plots des OS werden aus Gründen der Übersichtlichkeit in Anhang 4-G dargestellt.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Für den Endpunkt OS kann aufgrund der objektiven Erhebung und eindeutigen Definition von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Ansprechen – RCT

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Ansprechen

Studie	Operationalisierung								
BFORE	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Das molekulare Ansprechen wurde bei allen Patienten mit typischen <i>BCR-ABL</i>-Transkripten^a bestimmt und erfolgte mittels RT-qPCR zur Messung der Anzahl der <i>BCR-ABL</i>-Transkripte im peripheren Blut durch ein Zentrallabor. Messzeitpunkte sind Screening, Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 und die Abschlussvisite der Studie. Die Bewertung des Ansprechens basiert auf dem Verhältnis von <i>BCR-ABL</i>- zu <i>ABL</i>-Transkripten. Eine Standardisierung wurde vom Zentrallabor durch Umrechnung auf den internationalen Standard (IS) der WHO vorgenommen.</p> <p>Berücksichtigt werden im Rahmen des molekularen Ansprechens das MMR, das MR⁴ und das MR^{4,5}. Diese sind wie folgt definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Verhältnis von <i>BCR-ABL</i> zu <i>ABL</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMR</td> <td>≤ 0,1 % <i>BCR-ABL</i>-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 3 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 3.000 <i>ABL</i>-Transkripten</td> </tr> <tr> <td>MR⁴</td> <td>≤ 0,01 % <i>BCR-ABL</i>-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 9.800 <i>ABL</i>-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 9.800 <i>ABL</i>-Transkripten</td> </tr> <tr> <td>MR^{4,5}</td> <td>≤ 0,0032 % <i>BCR-ABL</i>-Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4,5 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 30.990 <i>ABL</i>-Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 30.990 <i>ABL</i>-Transkripten</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sowohl für das MMR, als auch das MR⁴ und das MR^{4,5} erfolgt jeweils eine Betrachtung der Zeit bis zum Ansprechen und eine Responder-Analyse des Ansprechens nach 24 Monaten. Supportiv werden zudem jeweils eine kumulative Analyse des Ansprechens innerhalb von 24 Monaten, sowie eine Analyse des Ansprechens nach 12 und nach 18 Monaten dargestellt.</p> <p>Das MMR, MR⁴ und MR^{4,5} nach 12 Monaten, 18 Monaten und 24 Monaten beruhen jeweils auf den Messungen der <i>BCR-ABL</i>-Transkripte bei der Visite zu Woche 48, Woche 72 bzw. Woche 96 der Studie. Bei der Bestimmung des MMR, MR⁴ und MR^{4,5} nach 12 Monaten wurden Patienten mit fehlender Messung bei der Visite zu Woche 48 bei der Analyse als Responder gewertet, sofern sie das jeweilige Ansprechen sowohl bei der Visite zu Woche 36 als auch bei der Visite zu Woche 60 erreichten. Andernfalls wurden Patienten mit fehlender Messung bei der Visite zu Woche 48 in Bezug auf das jeweilige Ansprechen nach 12 Monaten als Non-Responder gewertet.</p> <p>Das MMR, MR⁴ und MR^{4,5} innerhalb von 24 Monaten stellt jeweils eine kumulative Betrachtungsweise des Ansprechens bis Woche 96 (Tag 672) der Studie dar. Bei dieser Betrachtungsweise werden Patienten, die bis Woche 96 (Tag 672) ein Ansprechen erreichten als Responder gewertet, unabhängig davon ob das Ansprechen zu Woche 96 selbst noch vorlag oder nicht.^b</p> <p><i>Zytogenetisches Ansprechen</i></p> <p>Das zytogenetische Ansprechen wurde bei allen Patienten mit Nachweis einer Ph⁺ CML bestimmt und basiert auf dem prozentualen Anteil der Ph⁺ Zellen im Knochenmark. Berücksichtigt wird im Rahmen des zytogenetischen Ansprechens das CCyR, welches als</p>		Verhältnis von <i>BCR-ABL</i> zu <i>ABL</i>	MMR	≤ 0,1 % <i>BCR-ABL</i> -Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 3 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 3.000 <i>ABL</i> -Transkripten	MR ⁴	≤ 0,01 % <i>BCR-ABL</i> -Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 9.800 <i>ABL</i> -Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 9.800 <i>ABL</i> -Transkripten	MR ^{4,5}	≤ 0,0032 % <i>BCR-ABL</i> -Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4,5 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 30.990 <i>ABL</i> -Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 30.990 <i>ABL</i> -Transkripten
	Verhältnis von <i>BCR-ABL</i> zu <i>ABL</i>								
MMR	≤ 0,1 % <i>BCR-ABL</i> -Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 3 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 3.000 <i>ABL</i> -Transkripten								
MR ⁴	≤ 0,01 % <i>BCR-ABL</i> -Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 9.800 <i>ABL</i> -Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 9.800 <i>ABL</i> -Transkripten								
MR ^{4,5}	≤ 0,0032 % <i>BCR-ABL</i> -Transkripte (entsprechend einer Reduktion um ≥ 4,5 log vom standardisierten Ausgangswert des Zentrallabors) bei mindestens 30.990 <i>ABL</i> -Transkripten oder keine Nachweisbarkeit der Erkrankung in der cDNA bei mindestens 30.990 <i>ABL</i> -Transkripten								

Studie	Operationalisierung				
	<p>supportiver Endpunkt betrachtet wird.</p> <p>Das CCyR ist wie folgt definiert:</p> <table border="1" data-bbox="355 353 1394 450"> <tr> <td data-bbox="355 353 512 398"></td> <td data-bbox="520 353 1394 398">Anteil der Ph⁺ Zellen basierend auf der Analyse von 20 bis 99 Metaphasen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="355 398 512 450">CCyR</td> <td data-bbox="520 398 1394 450">Keine Ph⁺ Zellen</td> </tr> </table> <p>Die Untersuchung von Knochenmarksaspirat wurde lokal durchgeführt und erfolgte, soweit zutreffend, in Woche 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 192, 216 und 240, jedoch nach Erreichen des CCyR nur noch alle 12 Monate. Nach Erreichen eines MMR waren weitere Untersuchungen von Knochenmarksaspirat, solange keine klinische Notwendigkeit oder ein Verlust des MRR vorlag, nicht länger erforderlich und das CCyR konnte unter Verwendung des Datums des MMR imputiert werden. Standen für einen bestimmten Zeitpunkt, zu dem ein MMR erreicht worden war, < 20 Metaphasen zur Verfügung (ohne Ph⁺ Zellen) oder lag keine zytogenetische Untersuchung vor, dann wurde das CCyR durch das MMR imputiert.</p> <p>Es wird sowohl die Zeit bis zum CCyR als auch das CCyR innerhalb von 24 Monaten berücksichtigt. Letzteres stellt eine kumulative Betrachtungsweise des Ansprechens bis Woche 96 der Studie dar (vgl. Angaben beim molekularen Ansprechen). Eine Auswertung des CCyR nach 12, 18 oder 24 Monaten wird, aufgrund der Tatsache, dass für Patienten ohne MMR, jedoch mit vorherigem CCyR, zu den entsprechenden Zeitpunkten ggf. keine relevanten Daten vorliegen, nicht vorgenommen.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen</i></p> <p>Für das MMR, MR⁴ und MR^{4,5} wird jeweils die Zeit bis zum Ansprechen und das Ansprechen nach 24 Monaten (spätester möglicher Zeitpunkt beim vorliegenden Datenschnitt) als maßgeblich betrachtet.</p> <p>Die Auswertung der Zeit bis zum Ansprechen erfolgt jeweils als Ereigniszeitanalyse anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken durch die Ereignisse (<i>competing risk events</i>) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress), Progress und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region ausgewertet (Hazard Ratio und p-Wert). Patienten ohne Ansprechen werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung des molekularen Ansprechens zensiert. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen wird jeweils ausschließlich unter Berücksichtigung der Patienten, die ein Ansprechen erreichten, berechnet.</p> <p>Die Auswertung des Ansprechens nach 24 Monaten erfolgt jeweils als Responder-Analyse anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für Sokal-Score und geographische Region (Odds Ratio und p-Wert). Relatives Risiko und absolute Risikodifferenz (beides nicht stratifiziert/nicht-adjustiert) werden ergänzend betrachtet.</p> <p>Als Analysepopulation wird den maßgeblichen Analysen die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Zusätzlich werden die Auswertungen auf Basis der ITT-Population vorgenommen und als Sensitivitätsanalysen betrachtet.</p> <p><i>Supportive Analysen</i></p> <p>Unterstützend werden auch Responder-Analysen für das MMR, MR⁴ und MR^{4,5} innerhalb von 24 Monaten sowie nach 18 Monaten und nach 12 Monaten betrachtet. Hierbei wird dasselbe Modell wie für die Responder-Analysen des Ansprechens nach 24 Monaten zugrunde gelegt.</p> <p>Für das MMR wird zudem die Dauer des Ansprechens der Responder anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region berechnet. Patienten ohne Verlust des Ansprechens werden zum Zeitpunkt der letzten gültigen Bewertung des molekularen Ansprechens zensiert. Zur Bestimmung der medianen Dauer des MRR werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Zusätzlich wird eine Analyse unter Berücksichtigung aller Patienten durchgeführt, bei der die Dauer des Ansprechens der Non-Responder als 0 gewertet wird.</p> <p>Darüber hinaus wird die Zeit bis zum CCyR sowie das CCyR innerhalb von 24 Monaten</p>		Anteil der Ph ⁺ Zellen basierend auf der Analyse von 20 bis 99 Metaphasen	CCyR	Keine Ph ⁺ Zellen
	Anteil der Ph ⁺ Zellen basierend auf der Analyse von 20 bis 99 Metaphasen				
CCyR	Keine Ph ⁺ Zellen				

Studie	Operationalisierung
	betrachtet. Die Analyse der Zeit bis zum CCyR erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells analog zu den Analysen der Zeit bis zum MMR, MR ⁴ und MR ^{4,5} . Das CCyR innerhalb von 24 Monaten erfolgt als Responder-Analyse anhand eines logistischen Regressionsmodells analog zu den Responder-Analysen für das MMR, MR ⁴ und MR ^{4,5} .
	<p>a: Typische <i>BCR-ABL</i>-Transkripte sind b2a2 und b3a2.</p> <p>b: Da für die Visite zu Woche 96 (Tag 672) ein Zeitfenster von ± 4 Tagen festgelegt war, werden bei dieser Analyse Patienten, die erst bei der Visite zu Woche 96 ein Ansprechen erreichten, nicht als Responder berücksichtigt. Werden stattdessen alle Patienten, die bis einschließlich der Visite zu Woche 96 ein Ansprechen erreichten, als Responder gezählt, ergeben sich für das MMR innerhalb von 24 Monaten abweichende Ergebnisse. Der Vollständigkeit halber wird eine entsprechende Sensitivitätsanalyse in Anhang 4-G präsentiert.</p> <p><i>ABL</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); cDNA: komplementäre Desoxyribonukleinsäure (Complementary Deoxyribonucleic Acid); CML: Chronische myeloische Leukämie, IS: internationaler Standard; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); MR⁴/MR^{4,5}: tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; RT-qPCR: Reverse-Transkriptase-quantitative-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).</p>

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

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

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Ansprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BFORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die im Rahmen des vorliegenden Endpunktes betrachteten Zielgrößen gelten als Standardkriterien für die Bewertung von CML-Therapien. Wenngleich es sich bei der Studie BFORE um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen. Somit liegt eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl.

Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt OS, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Beobachtungsdauer für das molekulare Ansprechen war beim vorliegenden Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-17). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt Ansprechen nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird sowohl für das molekulare als auch für das zytogenetische Ansprechen als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum molekularen Ansprechen, einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	
Zeit bis zum MMR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)					
BFORE mITT-Population	171/246 (69,5)	25,3 [11,9; 120,7]	147/241 (61,0)	39,1 [12,1; 120,1]	1,34 [1,08; 1,66] 0,0072
BFORE ITT-Population	184/268 (68,7)	25,2 [11,9; 120,7]	159/268 (59,3)	39,1 [12,1; 120,1]	1,36 [1,11; 1,68] 0,0031
Zeit bis zum MR⁴ (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)					
BFORE mITT-Population	100/246 (40,7)	48,6 [12,4; 143,3]	79/241 (32,8)	71,6 [23,6; 122,0]	1,36 [1,02; 1,82] 0,0381
BFORE ITT-Population	107/268 (39,9)	48,7 [12,4; 143,3]	84/268 (31,3)	66,2 [23,6; 122,0]	1,38 [1,05; 1,83] 0,0222
Zeit bis zum MR^{4,5} (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)					
BFORE mITT-Population	64/246 (26,0)	61,0 [24,1; 121,3]	46/241 (19,1)	72,7 [24,6; 123,3]	1,44 [0,99; 2,10] 0,0545
BFORE ITT-Population	69/268 (25,7)	71,3 [24,1; 121,3]	51/268 (19,0)	72,4 [24,6; 123,3]	1,42 [0,99; 2,02] 0,0549
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Patienten, die ein Ansprechen erreichten.					
HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); MR ⁴ /MR ^{4,5} : tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response).					

Tabelle 4-26: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das MMR, einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib	Imatinib	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)	
<u>Maßgebliche Analyse des MMR</u>			
MMR nach 24 Monaten			
BFORE mITT-Population	152/246 (61,8)	128/241 (53,1)	1,44 [1,00; 2,06]; 0,0495 1,16 [1,00; 1,36] 0,09 [0,00; 0,17]
BFORE ITT-Population	164/268 (61,2)	136/268 (50,7)	1,54 [1,09; 2,17]; 0,0145 1,21 [1,04; 1,40] 0,10 [0,02; 0,19]
<u>Supportive Analysen des MMR</u>			
MMR innerhalb von 24 Monaten			
BFORE mITT-Population	162/246 (65,9)	139/241 (57,7)	1,43 [0,99; 2,07]; 0,0575 1,14 [0,99; 1,31] 0,08 [0,00; 0,17]
BFORE ITT-Population	175/268 (65,3)	151/268 (56,3)	1,47 [1,03; 2,08]; 0,0321 1,16 [1,01; 1,33] 0,09 [0,01; 0,17]
MMR nach 18 Monaten			
BFORE mITT-Population	140/246 (56,9)	116/241 (48,1)	1,43 [1,00; 2,04]; 0,0512 1,18 [1,00; 1,40] 0,09 [0,00; 0,18]
BFORE ITT-Population	152/268 (56,7)	126/268 (47,0)	1,48 [1,05; 2,07]; 0,0249 1,21 [1,02; 1,42] 0,10 [0,01; 0,18]
MMR nach 12 Monaten			
BFORE mITT-Population	116/246 (47,2)	89/241 (36,9)	1,55 [1,07; 2,23]; 0,0197 1,28 [1,03; 1,58] 0,10 [0,02; 0,19]
BFORE ITT-Population	125/268 (46,6)	97/268 (36,2)	1,56 [1,10; 2,22]; 0,0124 1,29 [1,05; 1,58] 0,10 [0,02; 0,19]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).			
ARD: absolute Risikoreduktion; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko.			

Tabelle 4-27: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das MR⁴, einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib	Imatinib	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)	
<u>Maßgebliche Analyse des MR⁴</u>			
MR⁴ nach 24 Monaten			
BFORE mITT-Population	82/246 (33,3)	64/241 (26,6)	1,38 [0,94; 2,04]; 0,1042 1,26 [0,95; 1,65] 0,07 [-0,01; 0,15]
BFORE ITT-Population	88/268 (32,8)	69/268 (25,7)	1,41 [0,97; 2,05]; 0,0726 1,28 [0,98; 1,66] 0,07 [-0,01; 0,15]
<u>Supportive Analysen des MR⁴</u>			
MR⁴ innerhalb von 24 Monaten			
BFORE mITT-Population	85/246 (34,6)	65/241 (27,0)	1,42 [0,97; 2,08]; 0,0734 1,28 [0,98; 1,68] 0,08 [-0,01; 0,16]
BFORE ITT-Population	91/268 (34,0)	70/268 (26,1)	1,45 [1,00; 2,10]; 0,0489 1,30 [1,00; 1,69] 0,08 [0,00; 0,16]
MR⁴ nach 18 Monaten			
BFORE mITT-Population	60/246 (24,4)	45/241 (18,7)	1,39 [0,90; 2,14]; 0,1346 1,31 [0,93; 1,84] 0,06 [-0,02; 0,13]
BFORE ITT-Population	66/268 (24,6)	50/268 (18,7)	1,42 [0,94; 2,15]; 0,0960 1,32 [0,95; 1,83] 0,06 [-0,01; 0,13]
MR⁴ nach 12 Monaten			
BFORE mITT-Population	51/246 (20,7)	29/241 (12,0)	1,88 [1,15; 3,08]; 0,0115 1,72 [1,13; 2,62] 0,09 [0,02; 0,15]
BFORE ITT-Population	55/268 (20,5)	31/268 (11,6)	1,96 [1,22; 3,16]; 0,0055 1,77 [1,18; 2,66] 0,09 [0,03; 0,15]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017). ARD: absolute Risikoreduktion; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MR ⁴ /MR ^{4,5} : tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko.			

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das MR^{4,5}, einschließlich Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib	Imatinib	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)	
<u>Maßgebliche Analyse des MR^{4,5}</u>			
MR^{4,5} nach 24 Monaten			
BFORE mITT-Population	31/246 (12,6)	27/241 (11,2)	1,14 [0,66; 1,98]; 0,6339 1,12 [0,69; 1,83] 0,01 [-0,04; 0,07]
BFORE ITT-Population	35/268 (13,1)	29/268 (10,8)	1,24 [0,73; 2,09]; 0,4258 1,21 [0,76; 1,92] 0,02 [-0,03; 0,08]
<u>Supportive Analysen des MR^{4,5}</u>			
MR^{4,5} innerhalb von 24 Monaten			
BFORE mITT-Population	50/246 (20,3)	35/241 (14,5)	1,48 [0,92; 2,37]; 0,1028 1,40 [0,94; 2,07] 0,06 [-0,01; 0,13]
BFORE ITT-Population	54/268 (20,1)	40/268 (14,9)	1,43 [0,91; 2,24]; 0,1161 1,35 [0,93; 1,96] 0,05 [-0,01; 0,12]
MR^{4,5} nach 18 Monaten			
BFORE mITT-Population	28/246 (11,4)	17/241 (7,1)	1,67 [0,89; 3,15]; 0,1098 1,61 [0,91; 2,87] 0,04 [-0,01; 0,09]
BFORE ITT-Population	32/268 (11,9)	22/268 (8,2)	1,51 [0,85; 2,68]; 0,1567 1,45 [0,87; 2,44] 0,04 [-0,01; 0,09]
MR^{4,5} nach 12 Monaten			
BFORE mITT-Population	20/246 (8,1)	8/241 (3,3)	2,53 [1,10; 5,81]; 0,0291 2,45 [1,10; 5,45] 0,05 [0,01; 0,09]
BFORE ITT-Population	20/268 (7,5)	8/268 (3,0)	2,57 [1,12; 5,90]; 0,0256 2,50 [1,12; 5,58] 0,04 [0,01; 0,08]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017). ARD: absolute Risikoreduktion; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MR ⁴ /MR ^{4,5} : tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko.			

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

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des MMR – supportive Analyse zum Ansprechen)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
Dauer des MMR (nur Responder)					
BFORE mITT-Population	7/171 (4,1)	NA [NA; NA]	4/147 (2,7)	NA [NA; NA]	1,50 [0,44; 5,14] 0,5183
BFORE ITT-Population	7/184 (3,8)	NA [NA; NA]	4/159 (2,5)	NA [NA; NA]	1,52 [0,44; 5,21] 0,5041
Dauer des Ansprechens (alle Patienten)^b					
BFORE mITT-Population	82/246 (33,3)	NA [NA; NA]	98/241 (40,7)	NA [NA; NA]	0,81 [0,60; 1,09] 0,0854
BFORE ITT-Population	91/268 (34,0)	NA [NA; NA]	113/268 (42,2)	NA [NA; NA]	0,80 [0,61; 1,05] 0,0487
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Dauer des Ansprechens (Kaplan-Meier-Analyse).					
b: Bei Patienten ohne Ansprechen wurde eine Dauer des Ansprechens von Null angenommen.					
HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht).					

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

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum CCyR – supportive Analyse)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	
Zeit bis zum CCyR (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch, Progress und Tod)					
BFORE mITT-Population	203/246 (82,5)	24,0 [11,4; 120,7]	185/241 (76,8)	24,3 [11,4; 96,6]	1,34 [1,10; 1,63] 0,0030
BFORE ITT-Population ^b	205/268 (76,5)	24,0 [11,4; 120,7]	188/268 (70,1)	24,4 [11,4; 96,6]	1,33 [1,10; 1,61] 0,0036
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum Ansprechen bei Patienten, die ein Ansprechen erreichten.</p> <p>b: Das CCyR in der ITT-Population wird der Konsistenz und Vollständig halber präsentiert. Aufgrund der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten in der ITT-Population das Ph-Chromosom bei Studienbeginn nicht nachgewiesen wurde, stellt das CCyR in der ITT-Population jedoch keine sinnvolle Bewertungsgröße dar</p> <p>CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.</p>					

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Endpunkt Ansprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Responder-Analysen für das CCyR – supportive Analyse)

Studie Population	Bosutinib	Imatinib	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)	
CCyR innerhalb von 24 Monaten			
BFORE mITT-Population	202/246 (82,1)	184/241 (76,3)	1,43 [0,92; 2,23]; 0,1121 1,08 [0,98; 1,18] 0,06 [-0,01; 0,13]
BFORE ITT-Population ^a	204/268 (76,1)	187/268 (69,8)	1,39 [0,94; 2,04]; 0,0980 1,09 [0,98; 1,21] 0,06 [-0,01; 0,14]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).			
a: Das CCyR in der ITT-Population wird der Konsistenz und Vollständig halber präsentiert. Aufgrund der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten in der ITT-Population das Ph-Chromosom bei Studienbeginn nicht nachgewiesen wurde, stellt das CCyR in der ITT-Population jedoch keine sinnvolle Bewertungsgröße dar.			
ARD: absolute Risikoreduktion; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko.			

Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

Zeit bis zum Ansprechen

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum MMR ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,08; 1,66]; $p = 0,0072$). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MMR erreichten (70 %), wiesen dieses im Median nach 25 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MMR erreichten (61 %), wiesen dieses im Median nach 39 Wochen auf.

Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Responder-Analysen

Nach 24 Monaten war der Anteil der Patienten in der mITT-Population, die ein MMR erreichten, im Bosutinib-Arm mit 62 % signifikant höher als im Imatinib-Arm mit 53 % (OR [95 %-KI]: 1,44 [1,00; 2,06]; $p = 0,0495$).

Beim MMR innerhalb von 24 Monaten, also bei der kumulativen Betrachtung des Ansprechens bis Woche 96, bei der auch Patienten als Responder gezählt wurden, die das Ansprechen innerhalb dieses Zeitraums wieder verloren hatten, ergab sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR [95 %-KI]: 1,43 [0,99; 2,07]; $p = 0,0575$). Bezieht man bei der Analyse des MMR innerhalb von 24 Monaten als Responder zusätzlich auch Patienten ein, deren Visite zu Woche 96 erst nach Woche 96 stattfand¹⁹ und die erstmals bei dieser Visite ein MMR zeigten, dann ergibt sich ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm (vgl. Sensitivitätsanalyse in Anhang 4-G).

Beim MMR nach 18 Monaten wurde in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm verzeichnet (OR [95 %-KI]: 1,43 [1,00; 2,04]; $p = 0,0512$); beim MMR nach 12 Monaten war der Vorteil für den Bosutinib-Arm signifikant (OR [95 %-KI]: 1,55 [1,07; 2,23]; $p = 0,0197$).

Darüber hinaus zeigte sich bei den Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population zu allen drei Zeitpunkten (MMR nach 12, 18 und 24 Monaten) ebenso wie bei der kumulativen Betrachtung (MMR innerhalb von 24 Monaten) jeweils ein signifikanter Vorteil für Bosutinib.

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des MMR der Patienten in der mITT-Population, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MMR erreichten, unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen nicht (HR [95 %-KI]: 1,50 [0,44; 5,14]; $p = 0,5183$), wobei nur ein geringer Anteil der Patienten das Ansprechen beim vorliegenden Datenschnitt wieder verloren hatte (4 % im Bosutinib-

¹⁹ Für die Visiten war ein Zeitfenster von ± 4 Tagen festgelegt, somit konnte die Visite zu Woche 96 auch nach Woche 96 stattfinden.

Arm und 3 % im Imatinib-Arm), so dass die Daten diesbezüglich noch als unreif zu betrachten sind. Die Ergebnisse in der ITT-Population sind in Bezug auf die Dauer des Ansprechens konsistent.

Berücksichtigt man bei der Dauer des Ansprechens dagegen alle Patienten, auch Patienten ohne MMR, und nimmt für letztere eine Dauer des Ansprechens von Null an, ergibt sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm (HR 0,81 [0,60; 1,09]; $p = 0,0854$) und in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm (HR 0,80 [0,61; 1,05]; $p = 0,0487$).

Kaplan-Meier-Plots der Dauer des Ansprechens werden aus Gründen der Übersichtlichkeit in Anhang 4-G dargestellt.

Tiefes molekulares Ansprechen (MR⁴)

Zeit bis zum Ansprechen

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum MR⁴ ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,02; 1,82]; $p = 0,0381$). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MR⁴ erreichten (41 %), wiesen dieses im Median nach 49 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MR⁴ erreichten (33 %), wiesen dieses im Median nach 72 Wochen auf.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind diesbezüglich konsistent.

Responder-Analysen

Nach 24 Monaten zeigte sich in der mITT-Population für das MR⁴ kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95 %-KI]: 1,38 [0,94; 2,04]; $p = 0,1042$). Tendenziell war der Anteil der Patienten, die ein MR⁴ erreichten, mit 33 % im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm mit 27 %.

Auch beim MR⁴ innerhalb von 24 Monaten zeigte sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm (OR [95 %-KI]: 1,42 [0,97; 2,08]; $p = 0,0734$), ebenso wie beim MR⁴ nach 18 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,39 [0,90; 2,14]; $p = 0,1346$). Beim MR⁴ nach 12 Monaten war der Vorteil für den Bosutinib-Arm signifikant (OR [95 %-KI]: 1,88 [1,15; 3,08]; $p = 0,0115$).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population war beim MR⁴ nach 12 Monaten sowie beim MR⁴ innerhalb von 24 Monaten jeweils ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Bosutinib nachweisbar. Zu den anderen beiden Zeitpunkten (nach 18 und 24 Monaten) ergab sich jeweils ein tendenzieller Effekt zugunsten von Bosutinib.

Tiefes molekulares Ansprechen (MR^{4,5})*Zeit bis zum Ansprechen*

Die Zeit bis zum MR^{4,5} unterschied sich in der mITT-Population nicht signifikant zwischen den Studienarmen, wenngleich sich tendenziell ein Effekt zugunsten von Bosutinib zeigte (HR [95 %-KI]: 1,44 [0,99; 2,10]; p = 0,0545). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MR^{4,5} erreichten (26 %), wiesen dieses im Median nach 61 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MR^{4,5} erreichten (19 %), wiesen dieses im Median nach 73 Wochen auf.

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population liefert diesbezüglich konsistente Ergebnisse.

Responder-Analysen

Beim MR^{4,5} nach 24 Monaten ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95 %-KI]: 1,14 [0,66; 1,98]; p = 0,6339). Zu diesem Zeitpunkt wiesen 13 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 11 % der Patienten im Imatinib-Arm ein MR^{4,5} auf.

Auch beim MR^{4,5} innerhalb von 24 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,48 [0,92; 2,37]; p = 0,1028) und beim MR^{4,5} nach 18 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,67 [0,89; 3,15]; p = 0,1098) ergab sich in der mITT-Population jeweils kein signifikanter Behandlungseffekt. Dagegen war der Anteil der Patienten mit einem MR^{4,5} nach 12 Monaten im Bosutinib-Arm signifikant höher als im Imatinib-Arm (OR [95 %-KI]: 2,53 [1,10; 5,81]; p = 0,0291).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind mit den Ergebnissen in der mITT-Population konsistent; auch hier zeigte sich lediglich nach 12 Monaten ein signifikanter Behandlungseffekt.

Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)*Zeit bis zum Ansprechen*

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum CCyR ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,10; 1,63]; p = 0,0030). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein CCyR erreichten (83 %), wiesen dieses im Median nach 24 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein CCyR erreichten (77 %), wiesen dieses im Median ebenfalls nach 24 Wochen auf.

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wird in der Ergebnistabelle nur aus Konsistenzgründen präsentiert. Aufgrund der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten in der ITT-Population zu Studienbeginn jedoch kein Ph-Chromosom nachgewiesen wurde, stellt das CCyR in der ITT-Population keine sinnvolle Bewertungsgröße dar.

Responder-Analysen

Analysen des CCyR nach 12, 18 und 24 Monaten wurden nicht vorgenommen, da zu diesen Zeitpunkten bei Patienten, die bereits ein CCyR erreicht hatten, eine erneute Untersuchung von Knochenmarksaspirat nur unter Umständen vorgesehen war. Somit wird das CCyR ausschließlich kumulativ betrachtet.

In Bezug auf das CCyR innerhalb von 24 Monaten ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95 %-KI]: 1,43 [0,92; 2,23]; $p = 0,1121$). Tendenziell war der Anteil der Patienten mit CCyR nach 24 Monaten mit 82 % im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm mit 76 %.

Die Sensitivitätsanalyse des CCyR auf Basis der ITT-Population stellt, wie bereits im Kontext der Zeit bis zum CCyR beschrieben, keine sinnvolle Bewertungsgröße dar.

Aufgrund der konkurrierenden Ereignisse können die Analysen der Zeit bis zum Ansprechen anhand von Kaplan-Meier-Kurven nicht adäquat abgebildet werden. Zur Wahrung der Vollständigkeit des Dossiers sind in Anhang 4-G dennoch Kaplan-Meier-Plots für diesen Endpunkt dargestellt. Allerdings wurden diese Plots unter Zensierung der Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis zu dem entsprechenden Zeitpunkt erzeugt.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Da das Ansprechen analog zu den Empfehlungen der deutschen und europäischen Leitlinien bewertet wurde (vgl. Abschnitt 4.2.5.2), kann von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK

Studie	Operationalisierung						
BFORE	<p>Die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem ein Übergang in die AP oder BK festgestellt wurde. Patienten, die die Behandlung beendeten, bevor eine Transformation erfolgte, wurden zum Zeitpunkt der letzten gültigen hämatologischen Beurteilung zensiert.</p> <p>Ein Übergang in die AP und in die BK sind wie folgt definiert:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Erfüllung von mindestens eines der folgenden Kriterien</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>BK</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark $\geq 30\%$ – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz </td> </tr> <tr> <td>AP</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark $> 30\%$ bei einem Blastenanteil $< 30\%$ – Basophilenanteil im Blut $\geq 20\%$ </td> </tr> </tbody> </table> <p>Ob Kriterien für eine Transformation in die AP/ BK vorlagen, wurde bei allen Visiten, bei denen eine hämatologische Untersuchung zur Verfügung stand, unabhängig davon, ob sie im Labor des Studienzentrums oder in einem anderen lokalen Labor durchgeführt wurde, bewertet (Woche 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20, 24, 48, 60, 72, 84, 96, 108, 120, 132, 144, 168, 192, 216, 240 und Abschlussvisite).</p> <p><i>Maßgebliche Analyse</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung konkurrierender Risiken durch die Ereignisse (<i>competing risk events</i>) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) und Tod, mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region (Hazard Ratio und p-Wert). Die mediane Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK wird ausschließlich unter Berücksichtigung der Patienten, bei denen eine Transformation in die AP/ BK vorlag, berechnet.</p> <p>Als Analysepopulation wird der maßgeblichen Analyse die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>Zusätzlich erfolgt auch eine Auswertung auf Basis der ITT-Population, die als Sensitivitätsanalyse betrachtet wird.</p>		Erfüllung von mindestens eines der folgenden Kriterien	BK	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark $\geq 30\%$ – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz 	AP	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark $> 30\%$ bei einem Blastenanteil $< 30\%$ – Basophilenanteil im Blut $\geq 20\%$
	Erfüllung von mindestens eines der folgenden Kriterien						
BK	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark $\geq 30\%$ – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation, außer in der Milz 						
AP	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 % oder Blasten- plus Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark $> 30\%$ bei einem Blastenanteil $< 30\%$ – Basophilenanteil im Blut $\geq 20\%$ 						
<p>AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.</p>							

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

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

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BFORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Wenngleich es sich bei der Studie BFORE um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, durch welches die notwendigen Untersuchungen zur Bewertung dieses Endpunktes durchgeführt wurden, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen. Somit liegt eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt OS, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK wird als niedrig eingestuft. Gleichwohl ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt Transformation in die AP/ BK beim vorliegenden Datenschnitt noch unreif ist und der Nachweis eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes noch nicht zu erwarten war. CML-Patienten weisen unter Behandlung mit TKI eine gute Prognose auf, so dass zur Beurteilung dieses speziellen Endpunktes eine entsprechend lange Beobachtungsdauer erforderlich ist.

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

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

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch und Tod)					
BFORE mITT-Population	6/246 (2,4)	5,1 [1,1; 90,1]	7/241 (2,9)	12,3 [1,1; 36,3]	0,84 [0,29; 2,45] 0,7503
BFORE ITT-Population	6/268 (2,2)	5,1 [1,1; 90,1]	7/268 (2,6)	12,3 [1,1; 36,3]	0,86 [0,29; 2,54] 0,7855
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK bei Patienten, bei denen eine Transformation in die AP/ BK auftrat.					
AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise; HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.					

Bis zum vorliegenden Datenschnitt zeigten in der mITT-Population 2 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 3 % der Patienten im Imatinib-Arm während der Studie eine Transformation in die AP/ BK. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,29; 2,45]; $p = 0,7503$). Die Ergebnisse in der ITT-Population sind diesbezüglich konsistent.

Aufgrund der konkurrierenden Ereignisse kann die Analyse der Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK anhand von Kaplan-Meier-Kurven nicht adäquat abgebildet werden. Zur Wahrung der Vollständigkeit des Dossiers sind in Anhang 4-G dennoch Kaplan-Meier-Plots für diesen Endpunkt dargestellt. Allerdings wurden diese Plots unter Zensurierung der Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis zu dem entsprechenden Zeitpunkt erzeugt.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Da die Definition des Endpunktes Transformation in die AP/ BK sich an den deutschen und europäischen Leitlinien orientiert (vgl. Abschnitt 4.2.5.2), kann von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Endpunkt EFS

Studie	Operationalisierung
BFORE	<p>Das EFS ist definiert als Zeit Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem eines der folgenden Ereignisse auftrat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod aus jeglichem Grund - Transformation in die AP/ BK - Verlust des CCyR oder des CHR (bzw. bei Patienten, die kein CHR erreicht haben: Verdopplung der Leukozyten über ≥ 1 Monat auf einen Wert $> 20 \times 10^9/l$) <p>Patienten, für die keines der Ereignisse dokumentiert wurde, wurden zum Zeitpunkt der letzten validen hämatologischen bzw. der letzten zytogenetischen Messung zensiert, wobei der frühere von beiden Zeitpunkten gewählt wurde.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse</i></p> <p>Die Auswertung erfolgt anhand eines Proportional-Subdistribution-Hazards-Regressionsmodells unter Berücksichtigung des konkurrierenden Risikos durch das Ereignis (<i>competing risk event</i>) Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region (Hazard Ratio und p-Wert). Die mediane Zeit bis zu einem Ereignis wird ausschließlich unter Berücksichtigung der Patienten, bei denen ein Ereignis vorlag, berechnet.</p> <p>Als Analysepopulation wird der maßgeblichen Analyse die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>Zusätzlich erfolgt auch eine Auswertung auf Basis der ITT-Population, die als Sensitivitätsanalyse betrachtet wird.</p>
<p>AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.</p>	

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

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

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt EFS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BFORE	niedrig	ja ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: Eine Verblindung der Endpunkterheber wurde für die im Endpunkt enthaltenen Morbiditätskomponenten sichergestellt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das EFS ist ein kombinierter Endpunkt und setzt sich aus einer Mortalitäts- sowie aus Morbiditätskomponenten zusammen. Die Mortalitätskomponente ist trotz fehlender Verblindung als unverzerrt zu betrachten (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Hinsichtlich der Morbiditätskomponenten wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen zur Bewertung dieser Komponenten durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen. Hier liegt somit eine Verblindung der Endpunkterheber vor. Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt OS, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt EFS nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt EFS wird als niedrig eingestuft. Gleichwohl ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt EFS beim vorliegenden Datenschnitt noch unreif ist und der Nachweis eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes noch nicht zu erwarten war. CML-Patienten weisen unter Behandlung mit TKI eine gute Prognose auf, so dass zur Beurteilung dieses speziellen Endpunktes eine entsprechend lange Beobachtungsdauer erforderlich ist.

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

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für Endpunkt EFS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [Min; Max]	
EFS (unter Berücksichtigung des konkurrierenden Ereignisses Therapieabbruch)					
BFORE mITT-Population	13/246 (5,3)	24,1 [1,1; 90,1]	17/241 (7,1)	22,0 [1,1; 84,0]	0,73 [0,36; 1,48] 0,3797
BFORE ITT-Population	14/268 (5,2)	24,3 [1,1; 90,1]	17/268 (6,3)	22,0 [1,1; 84,0]	0,81 [0,40; 1,62] 0,5510
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017)					
a: Mediane Zeit bis zu einem relevanten Ereignis, bei Patienten, bei denen ein solches Ereignis auftrat					
EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.					

Für den Endpunkt EFS ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,36; 1,48]; $p = 0,3797$). Ein relevantes Ereignis zeigten während der Studie 5 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 7 % der Patienten im Imatinib-Arm. Die Ergebnisse in der ITT-Population bieten hierzu ein konsistentes Bild.

Aufgrund der konkurrierenden Ereignisse kann die Analyse des EFS anhand von Kaplan-Meier-Kurven nicht adäquat abgebildet werden. Zur Wahrung der Vollständigkeit des Dossiers sind in Anhang 4-G dennoch Kaplan-Meier-Plots für diesen Endpunkt dargestellt. Allerdings wurden diese Plots unter Zensierung der Patienten mit einem konkurrierenden Ereignis zu dem entsprechenden Zeitpunkt erzeugt.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Der Endpunkt EFS setzt sich aus verschiedenen Komponenten zusammen, die für sich genommen jeweils auf in Deutschland etablierten Untersuchungen basieren. Somit kann von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen werden.

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

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

Tabelle 4-38: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
BFORE	<p>Die EQ-5D VAS wurde im Rahmen des EQ-5D VAS-Fragebogens erhoben, indem die Patienten ihren gegenwärtigen Gesundheitszustand auf einer visuellen Analogskala von 0 (schlechtester denkbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester denkbarer Gesundheitszustand) bewerteten. Die Erhebung erfolgte beim Screening, in Woche 1, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 und bei der Abschlussvisite.</p> <p><i>Maßgebliche Analyse</i></p> <p>Als maßgebliche Analyse der EQ-5D VAS wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung gegenüber dem Ausgangswert^a um ≥ 7 Punkte betrachtet. Diese erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.</p> <p>Als Analysepopulation wird den maßgeblichen Analysen die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalyse</i></p> <p>Zusätzlich wird als Sensitivitätsanalyse die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte als alternative MID betrachtet. Die Analyse erfolgt analog zur Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte. Zudem werden auch Auswertungen basierend auf der ITT-Population als Sensitivitätsanalysen betrachtet.</p> <p><i>Supportive Analyse</i></p> <p>Darüber hinaus wird anhand eines MMRM der Einfluss der Studientherapie auf die Änderung der EQ-5D VAS von ihrem Ausgangswert^a bei allen geplanten Visiten von Monat 3 bis Monat 24 analysiert. Das Modell umfasst als <i>fixed effects</i> den Ausgangswert der EQ-5D VAS (Baseline) sowie die Faktoren Sokal-Score (hohes vs. mittleres vs. geringes Risiko), Region (Region 1 vs. 2 vs. 3), Behandlung (Bosutinib vs. Imatinib), Visite (Monat 3 vs. 6 vs. 9 vs. 12 vs. 15 vs. 18 vs. 21 vs. 24) sowie die Interaktion aus Behandlung und Visite. Die verwendete Kovarianz-Matrix ist als <i>unstructured</i> festgelegt.</p> <p>a: Der Ausgangswert (Baseline) wurde als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation definiert. EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; MID: Minimal Important Difference; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population, MMRM: Mixed Model for Repeated Measures.</p>

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

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

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung des Gesundheitszustands durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag. Die Rücklaufquote wird zu allen Zeitpunkten bis Monat 24 (Woche 96) als adäquat betrachtet (vgl. Tabelle 4-40). Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt OS, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Beobachtungsdauer für die EQ-5D VAS war beim vorliegenden Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-17). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-40: Rücklauf der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamtzahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamtzahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
EQ-5D VAS									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	239 (97,2)	239 (97,2)	241	241	233 (96,7)	233 (96,7)
	Monat 3	246	229	220 (89,4)	220 (96,1)	241	232	223 (92,5)	223 (96,1)
	Monat 6	246	216	212 (86,2)	212 (98,1)	241	208	200 (83,0)	200 (96,2)
	Monat 9	246	206	195 (79,3)	195 (94,7)	241	198	188 (78,0)	188 (94,9)
	Monat 12	246	201	191 (77,6)	191 (95,0)	241	194	191 (79,3)	191 (98,5)
	Monat 15	246	195	188 (76,4)	188 (96,4)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	186 (75,6)	186 (97,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	162 (67,2)	162 (97,6)
Monat 24	246	185	181 (73,6)	181 (97,8)	241	162	159 (66,0)	159 (98,1)	
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	261 (97,4)	261 (97,4)	268	268	259 (96,6)	259 (96,6)
	Monat 3	268	249	238 (88,8)	238 (95,6)	268	258	248 (92,5)	248 (96,1)
	Monat 6	268	236	231 (86,2)	231 (97,9)	268	232	223 (83,2)	223 (96,1)
	Monat 9	268	224	211 (78,7)	211 (94,2)	268	221	209 (78,0)	209 (94,6)
	Monat 12	268	219	209 (78,0)	209 (95,4)	268	217	214 (79,9)	214 (98,6)
	Monat 15	268	213	204 (76,1)	204 (95,8)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	202 (75,4)	202 (96,7)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	198 (73,9)	198 (96,6)	268	182	178 (66,4)	178 (97,8)
Monat 24	268	203	199 (74,3)	199 (98,0)	268	177	174 (64,9)	174 (98,3)	

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Als Anzahl der Patienten bei einer Visite wird jeweils die Anzahl der Patienten mit einer Bewertung des molekularen Ansprechens bei der Visite angenommen.</p> <p>EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.</p>									

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung um eine MID von 7 Punkten, einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte					
BFORE mITT-Population	95/246 (38,6)	NA [84,1; NA]	94/241 (39,0)	132,1 [108,1; NA]	1,02 [0,77; 1,36] 0,8995
BFORE ITT-Population	105/268 (39,2)	NA [84,6; NA]	106/268 (39,6)	132,1 [96,1; NA]	1,02 [0,78; 1,34] 0,9168
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse).					
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht).					

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

Tabelle 4-42: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung, Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer alternativen MID von 10 Punkten)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte					
BFORE mITT-Population	90/246 (36,6)	NA [NA; NA]	87/241 (36,1)	132,9 [132,1; NA]	1,01 [0,75; 1,36] 0,9705
BFORE ITT-Population	100/268 (37,3)	NA [107,9; NA]	99/268 (36,9)	132,9 [132,1; NA]	1,01 [0,76; 1,33] 0,9811
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse).					
EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht).					

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM – supportive Analyse)

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
EQ-5D VAS: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,9639
		Visite			0,0086
		Behandlung*Visite			0,1290
		Sokal-Score			0,3738
		Region			0,0948
	LS-Mean	Monat 3	6,11 [4,09; 8,12]	4,88 [2,88; 6,88]	1,23 [-1,45; 3,90]; 0,3672
		Monat 6	5,23 [3,06; 7,40]	4,79 [2,59; 6,99]	0,44 [-2,49; 3,37]; 0,7692
		Monat 9	5,65 [3,41; 7,89]	4,16 [1,90; 6,42]	1,50 [-1,53; 4,53]; 0,3322
		Monat 12	5,23 [3,04; 7,41]	7,01 [4,82; 9,19]	-1,78 [-4,71; 1,15]; 0,2339
		Monat 15	6,19 [4,20; 8,17]	7,43 [5,39; 9,46]	-1,24 [-3,91; 1,43]; 0,3620
		Monat 18	6,48 [4,31; 8,64]	6,17 [3,95; 8,38]	0,31 [-2,63; 3,25]; 0,8362
		Monat 21	6,91 [4,95; 8,88]	7,60 [5,58; 9,62]	-0,69 [-3,33; 1,96]; 0,6107
		Monat 24	7,24 [5,09; 9,39]	6,59 [4,37; 8,81]	0,65 [-2,28; 3,58]; 0,6636
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,5493
		Visite			0,0701
		Behandlung*Visite			0,2860
		Sokal-Score			0,4004

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Region			0,1387
	LS-Mean	Monat 3	5,76 [3,84; 7,68]	4,83 [2,95; 6,72]	0,93 [-1,60; 3,46]; 0,4722
		Monat 6	5,01 [2,97; 7,05]	4,74 [2,70; 6,78]	0,27 [-2,46; 3,00]; 0,8485
		Monat 9	5,66 [-0,41; 11,72]	7,70 [1,64; 13,76]	-2,04 [-10,56; 6,48]; 0,6377
		Monat 12	5,14 [3,08; 7,21]	6,88 [4,84; 8,91]	-1,73 [-4,48; 1,02]; 0,2165
		Monat 15	5,82 [3,93; 7,71]	7,57 [5,67; 9,48]	-1,75 [-4,27; 0,77]; 0,1723
		Monat 18	6,59 [4,56; 8,63]	6,45 [4,39; 8,50]	0,15 [-2,59; 2,88]; 0,9160
		Monat 21	6,15 [4,23; 8,08]	7,53 [5,56; 9,50]	-1,38 [-3,97; 1,22]; 0,2970
		Monat 24	6,30 [4,15; 8,46]	6,62 [4,39; 8,84]	-0,32 [-3,27; 2,64]; 0,8337

Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).

a: Auf eine Berechnung von Hedges' g wurde verzichtet, da keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vorliegen.

EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; ITT-Population: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.

Zeit bis zur Verschlechterung

Für die EQ-5D VAS zeigte sich bei Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung um die MID von 7 Punkten weder in der mITT-Population noch in der ITT-Population ein relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Auch bei Verwendung einer MID von 10 Punkten ergaben sich hierzu konsistente Ergebnisse. Kaplan-Meier-Plots der Zeit bis zur Verschlechterung werden der Übersichtlichkeit halber in Anhang 4-G dargestellt.

MMRM-Analyse

Bei der Analyse der Änderung der EQ-5D VAS gegenüber ihrem Ausgangswert mittels MMRM wurde in der mITT-Population kein signifikanter Einfluss der Studientherapie festgestellt. Weder der Behandlungseffekt ($p = 0,9639$) noch der Interaktionseffekt zwischen Behandlung und Visite ($p = 0,1290$) zeigten einen signifikanten Einfluss. Die Ergebnisse in der ITT-Population stimmen diesbezüglich überein.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Da hinsichtlich der EQ-5D VAS keine regionalen Effektunterschiede festgestellt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2), wird für diesen Endpunkt eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als möglich betrachtet.

4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu) – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu

Studie	Operationalisierung																																												
BFORE	<p>Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Patienten anhand des FACT-Leu-Fragebogens erfolgte beim Screening, in Woche 1, 12, 24, 36, 48, 60, 72, 84, 96, 120, 144, 168, 192, 216, 240 und bei der Abschlussvisite. Jede der 44 Einzelfragen des FACT-Leu war jeweils auf einer 5-Punkte-Skala von 0 („Trifft überhaupt nicht zu“) bis 5 („Trifft vollkommen zu“) zu beantworten. Basierend auf den einzelnen Antworten wurden für jeden Patienten die fünf Subskalen PWB, SWB, EWB, FWB und LeuS sowie die drei Summenskalen FACT-G-Gesamtscore, FACT-Leu-Gesamtscore und FACT-Leu-TOI bestimmt. Fehlten > 50 % der Antworten eines Patienten zur Berechnung einer Subskala, wurde die betreffende Subskala nicht berechnet. Ansonsten wurde die Subskala bei fehlenden Antworten aus den verfügbaren Antworten des Patienten mittels Division durch den Anteil der für die Subskala beantworteten Fragen hochgerechnet.</p> <p>Die Auswertung erfolgt für jede der Subskalen und Summenskalen separat.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen</i></p> <p>Als maßgeblich wird für jede der Subskalen und Summenskalen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert^a um mindestens eine bestimmte MID betrachtet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PWB</th> <th>SWB</th> <th>EWB</th> <th>FWB</th> <th>LeuS</th> <th>FACT-G-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-TOI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Maßgebliche MID</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>2</td> <td>4</td> <td>3</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Analyse erfolgt jeweils als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region durchgeführt. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zur Verschlechterung werden jeweils Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen.</p> <p>Als Analysepopulation wird den maßgeblichen Analysen die mITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Zusätzlich wird für das PWB, FWB, LeuS, FACT-G-Gesamtscore, FACT-Leu-Gesamtscore und FACT-Leu-TOI jeweils als Sensitivitätsanalyse noch eine alternative MID untersucht:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>PWB</th> <th>SWB</th> <th>EWB</th> <th>FWB</th> <th>LeuS</th> <th>FACT-G-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-Gesamtscore</th> <th>FACT-Leu-TOI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Alternative MID</td> <td>3</td> <td>–</td> <td>–</td> <td>3</td> <td>7</td> <td>7</td> <td>12</td> <td>6</td> </tr> </tbody> </table> <p>Zudem werden auch Auswertungen basierend auf der ITT-Population als Sensitivitätsanalysen betrachtet.</p>										PWB	SWB	EWB	FWB	LeuS	FACT-G-Gesamtscore	FACT-Leu-Gesamtscore	FACT-Leu-TOI	Maßgebliche MID	2	2	2	2	4	3	6	5		PWB	SWB	EWB	FWB	LeuS	FACT-G-Gesamtscore	FACT-Leu-Gesamtscore	FACT-Leu-TOI	Alternative MID	3	–	–	3	7	7	12	6
	PWB	SWB	EWB	FWB	LeuS	FACT-G-Gesamtscore	FACT-Leu-Gesamtscore	FACT-Leu-TOI																																					
Maßgebliche MID	2	2	2	2	4	3	6	5																																					
	PWB	SWB	EWB	FWB	LeuS	FACT-G-Gesamtscore	FACT-Leu-Gesamtscore	FACT-Leu-TOI																																					
Alternative MID	3	–	–	3	7	7	12	6																																					

Studie	Operationalisierung
	<p><i>Supportive Analysen</i></p> <p>Darüber hinaus wird für jede der Subskalen und Summenskalen jeweils anhand eines MMRM der Einfluss der Studientherapie auf die Änderung der Skala von ihrem Ausgangswert^a bei allen geplanten Visiten von Monat 3 bis Monat 24 analysiert. Das Modell umfasst als <i>fixed effects</i> den Ausgangswert der jeweiligen Skala (Baseline) sowie die Faktoren Sokal-Score (hohes vs. mittleres vs. geringes Risiko), Region (Region 1 vs. 2 vs. 3), Behandlung (Bosutinib vs. Imatinib), Visite (Monat 3 vs. 6 vs. 9 vs. 12 vs. 15 vs. 18 vs. 21 vs. 24) sowie die Interaktion aus Behandlung und Visite. Die verwendete Kovarianz-Matrix ist als <i>unstructured</i> festgelegt.</p>
	<p>a: Der Ausgangswert (Baseline) wurde als der letzte verfügbare Wert vor der ersten Dosis der Studienmedikation definiert. EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); ITT-Population: Intention-to-treat-Population; LeuS: Leukämiespezifische Skala; MID: Minimal Important Difference; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMRM: Mixed Models for Repeated Measures; PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index.</p>

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

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

Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag. Die Rücklaufquote bis Monat 24 (Woche 96) wird überwiegend als adäquat betrachtet (vgl. Tabelle 4-46). Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse adäquat umgesetzt (vgl. Diskussion des Verzerrungspotenzials beim Endpunkt OS, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Die Beobachtungsdauer für den FACT-Leu war beim vorliegenden Datenschnitt in den beiden Studienarmen vergleichbar (siehe Tabelle 4-17). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial

beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aufgrund der fehlenden Verblindung der Patienten als hoch eingestuft.

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

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

Tabelle 4-46: Rücklauf des FACT-Leu-Fragebogens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT PWB									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	241 (98,0)	241 (98,0)	241	241	236 (97,9)	236 (97,9)
	Monat 3	246	229	221 (89,8)	221 (96,5)	241	232	222 (92,1)	222 (95,7)
	Monat 6	246	216	213 (86,6)	213 (98,6)	241	208	199 (82,6)	199 (95,7)
	Monat 9	246	206	197 (80,1)	197 (95,6)	241	198	189 (78,4)	189 (95,5)
	Monat 12	246	201	195 (79,3)	195 (97,0)	241	194	190 (78,8)	190 (97,9)
	Monat 15	246	195	191 (77,6)	191 (97,9)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	188 (76,4)	188 (98,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	161 (66,8)	161 (97,0)
Monat 24	246	185	179 (72,8)	179 (96,8)	241	162	159 (66,0)	159 (98,1)	
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	263 (98,1)	263 (98,1)	268	268	262 (97,8)	262 (97,8)
	Monat 3	268	249	239 (89,2)	239 (96,0)	268	258	247 (92,2)	247 (95,7)
	Monat 6	268	236	232 (86,6)	232 (98,3)	268	232	222 (82,8)	222 (95,7)
	Monat 9	268	224	213 (79,5)	213 (95,1)	268	221	210 (78,4)	210 (95,0)
	Monat 12	268	219	213 (79,5)	213 (97,3)	268	217	213 (79,5)	213 (98,2)
	Monat 15	268	213	207 (77,2)	207 (97,2)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	204 (76,1)	204 (97,6)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	198 (73,9)	198 (96,6)	268	182	177 (66,0)	177 (97,3)
Monat 24	268	203	197 (73,5)	197 (97,0)	268	177	174 (64,9)	174 (98,3)	

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT SWB									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	240 (97,6)	240 (97,6)	241	241	236 (97,9)	236 (97,9)
	Monat 3	246	229	221 (89,8)	221 (96,5)	241	232	221 (91,7)	221 (95,3)
	Monat 6	246	216	212 (86,2)	212 (98,1)	241	208	197 (81,7)	197 (94,7)
	Monat 9	246	206	196 (79,7)	196 (95,1)	241	198	188 (78,0)	188 (94,9)
	Monat 12	246	201	194 (78,9)	194 (96,5)	241	194	189 (78,4)	189 (97,4)
	Monat 15	246	195	190 (77,2)	190 (97,4)	241	179	168 (69,7)	168 (93,9)
	Monat 18	246	191	187 (76,0)	187 (97,9)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	160 (66,4)	160 (96,4)
	Monat 24	246	185	178 (72,4)	178 (96,2)	241	162	159 (66,0)	159 (98,1)
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	262 (97,8)	262 (97,8)	268	268	262 (97,8)	262 (97,8)
	Monat 3	268	249	239 (89,2)	239 (96,0)	268	258	246 (91,8)	246 (95,3)
	Monat 6	268	236	231 (86,2)	231 (97,9)	268	232	220 (82,1)	220 (94,8)
	Monat 9	268	224	212 (79,1)	212 (94,6)	268	221	209 (78,0)	209 (94,6)
	Monat 12	268	219	212 (79,1)	212 (96,8)	268	217	212 (79,1)	212 (97,7)
	Monat 15	268	213	206 (76,9)	206 (96,7)	268	202	191 (71,3)	191 (94,6)
	Monat 18	268	209	203 (75,7)	203 (97,1)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	198 (73,9)	198 (96,6)	268	182	176 (65,7)	176 (96,7)
	Monat 24	268	203	196 (73,1)	196 (96,6)	268	177	174 (64,9)	174 (98,3)

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT EWB									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	241 (98,0)	241 (98,0)	241	241	235 (97,5)	235 (97,5)
	Monat 3	246	229	217 (88,2)	217 (94,8)	241	232	222 (92,1)	222 (95,7)
	Monat 6	246	216	212 (86,2)	212 (98,1)	241	208	200 (83,0)	200 (96,2)
	Monat 9	246	206	196 (79,7)	196 (95,1)	241	198	188 (78,0)	188 (94,9)
	Monat 12	246	201	195 (79,3)	195 (97,0)	241	194	191 (79,3)	191 (98,5)
	Monat 15	246	195	189 (76,8)	189 (96,9)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	188 (76,4)	188 (98,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	160 (66,4)	160 (96,4)
Monat 24	246	185	181 (73,6)	181 (97,8)	241	162	160 (66,4)	160 (98,8)	
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	263 (98,1)	263 (98,1)	268	268	261 (97,4)	261 (97,4)
	Monat 3	268	249	235 (87,7)	235 (94,4)	268	258	247 (92,2)	247 (95,7)
	Monat 6	268	236	231 (86,2)	231 (97,9)	268	232	223 (83,2)	223 (96,1)
	Monat 9	268	224	212 (79,1)	212 (94,6)	268	221	209 (78,0)	209 (94,6)
	Monat 12	268	219	212 (79,1)	212 (96,8)	268	217	214 (79,9)	214 (98,6)
	Monat 15	268	213	205 (76,5)	205 (96,2)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	205 (76,5)	205 (98,1)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	197 (73,5)	197 (96,1)	268	182	176 (65,7)	176 (96,7)
Monat 24	268	203	199 (74,3)	199 (98,0)	268	177	175 (65,3)	175 (98,9)	

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT FWB									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	241 (98,0)	241 (98,0)	241	241	235 (97,5)	235 (97,5)
	Monat 3	246	229	219 (89,0)	219 (95,6)	241	232	223 (92,5)	223 (96,1)
	Monat 6	246	216	212 (86,2)	212 (98,1)	241	208	200 (83,0)	200 (96,2)
	Monat 9	246	206	196 (79,7)	196 (95,1)	241	198	188 (78,0)	188 (94,9)
	Monat 12	246	201	195 (79,3)	195 (97,0)	241	194	191 (79,3)	191 (98,5)
	Monat 15	246	195	190 (77,2)	190 (97,4)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	188 (76,4)	188 (98,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	160 (66,4)	160 (96,4)
	Monat 24	246	185	181 (73,6)	181 (97,8)	241	162	160 (66,4)	160 (98,8)
Studie BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	263 (98,1)	263 (98,1)	268	268	261 (97,4)	261 (97,4)
	Monat 3	268	249	237 (88,4)	237 (95,2)	268	258	248 (92,5)	248 (96,1)
	Monat 6	268	236	231 (86,2)	231 (97,9)	268	232	223 (83,2)	223 (96,1)
	Monat 9	268	224	212 (79,1)	212 (94,6)	268	221	209 (78,0)	209 (94,6)
	Monat 12	268	219	212 (79,1)	212 (96,8)	268	217	214 (79,9)	214 (98,6)
	Monat 15	268	213	206 (76,9)	206 (96,7)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	205 (76,5)	205 (98,1)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	197 (73,5)	197 (96,1)	268	182	176 (65,7)	176 (96,7)
	Monat 24	268	203	199 (74,3)	199 (98,0)	268	177	175 (65,3)	175 (98,9)

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT LeuS									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	241 (98,0)	241 (98,0)	241	241	235 (97,5)	235 (97,5)
	Monat 3	246	229	220 (89,4)	220 (96,1)	241	232	224 (92,9)	224 (96,6)
	Monat 6	246	216	210 (85,4)	210 (97,2)	241	208	200 (83,0)	200 (96,2)
	Monat 9	246	206	197 (80,1)	197 (95,6)	241	198	187 (77,6)	187 (94,4)
	Monat 12	246	201	195 (79,3)	195 (97,0)	241	194	191 (79,3)	191 (98,5)
	Monat 15	246	195	189 (76,8)	189 (96,9)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	188 (76,4)	188 (98,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	160 (66,4)	160 (96,4)
	Monat 24	246	185	181 (73,6)	181 (97,8)	241	162	160 (66,4)	160 (98,8)
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	263 (98,1)	263 (98,1)	268	268	261 (97,4)	261 (97,4)
	Monat 3	268	249	238 (88,8)	238 (95,6)	268	258	249 (92,9)	249 (96,5)
	Monat 6	268	236	229 (85,4)	229 (97,0)	268	232	223 (83,2)	223 (96,1)
	Monat 9	268	224	213 (79,5)	213 (95,1)	268	221	208 (77,6)	208 (94,1)
	Monat 12	268	219	213 (79,5)	213 (97,3)	268	217	214 (79,9)	214 (98,6)
	Monat 15	268	213	205 (76,5)	205 (96,2)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	205 (76,5)	205 (98,1)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	198 (73,9)	198 (96,6)	268	182	176 (65,7)	176 (96,7)
	Monat 24	268	203	199 (74,3)	199 (98,0)	268	177	175 (65,3)	175 (98,9)

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT-Leu-Gesamtscore									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	241 (98,0)	241 (98,0)	241	241	236 (97,9)	236 (97,9)
	Monat 3	246	229	221 (89,8)	221 (96,5)	241	232	224 (92,9)	224 (96,6)
	Monat 6	246	216	213 (86,6)	213 (98,6)	241	208	200 (83,0)	200 (96,2)
	Monat 9	246	206	197 (80,1)	197 (95,6)	241	198	189 (78,4)	189 (95,5)
	Monat 12	246	201	195 (79,3)	195 (97,0)	241	194	191 (79,3)	191 (98,5)
	Monat 15	246	195	191 (77,6)	191 (97,9)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	188 (76,4)	188 (98,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	161 (66,8)	161 (97,0)
	Monat 24	246	185	181 (73,6)	181 (97,8)	241	162	160 (66,4)	160 (98,8)
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	263 (98,1)	263 (98,1)	268	268	262 (97,8)	262 (97,8)
	Monat 3	268	249	239 (89,2)	239 (96,0)	268	258	249 (92,9)	249 (96,5)
	Monat 6	268	236	232 (86,6)	232 (98,3)	268	232	223 (83,2)	223 (96,1)
	Monat 9	268	224	213 (79,5)	213 (95,1)	268	221	210 (78,4)	210 (95,0)
	Monat 12	268	219	213 (79,5)	213 (97,3)	268	217	214 (79,9)	214 (98,6)
	Monat 15	268	213	207 (77,2)	207 (97,2)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	205 (76,5)	205 (98,1)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	198 (73,9)	198 (96,6)	268	182	177 (66,0)	177 (97,3)
	Monat 24	268	203	199 (74,3)	199 (98,0)	268	177	175 (65,3)	175 (98,9)

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT-G-Gesamtscore									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	241 (98,0)	241 (98,0)	241	241	236 (97,9)	236 (97,9)
	Monat 3	246	229	221 (89,8)	221 (96,5)	241	232	224 (92,9)	224 (96,6)
	Monat 6	246	216	213 (86,6)	213 (98,6)	241	208	200 (83,0)	200 (96,2)
	Monat 9	246	206	197 (80,1)	197 (95,6)	241	198	189 (78,4)	189 (95,5)
	Monat 12	246	201	195 (79,3)	195 (97,0)	241	194	191 (79,3)	191 (98,5)
	Monat 15	246	195	191 (77,6)	191 (97,9)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	188 (76,4)	188 (98,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	161 (66,8)	161 (97,0)
	Monat 24	246	185	181 (73,6)	181 (97,8)	241	162	160 (66,4)	160 (98,8)
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	263 (98,1)	263 (98,1)	268	268	262 (97,8)	262 (97,8)
	Monat 3	268	249	239 (89,2)	239 (96,0)	268	258	249 (92,9)	249 (96,5)
	Monat 6	268	236	232 (86,6)	232 (98,3)	268	232	223 (83,2)	223 (96,1)
	Monat 9	268	224	213 (79,5)	213 (95,1)	268	221	210 (78,4)	210 (95,0)
	Monat 12	268	219	213 (79,5)	213 (97,3)	268	217	214 (79,9)	214 (98,6)
	Monat 15	268	213	207 (77,2)	207 (97,2)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	205 (76,5)	205 (98,1)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	198 (73,9)	198 (96,6)	268	182	177 (66,0)	177 (97,3)
	Monat 24	268	203	199 (74,3)	199 (98,0)	268	177	175 (65,3)	175 (98,9)

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
FACT-Leu-TOI									
BFORE, mITT-Population	Baseline	246	246	241 (98,0)	241 (98,0)	241	241	236 (97,9)	236 (97,9)
	Monat 3	246	229	221 (89,8)	221 (96,5)	241	232	224 (92,9)	224 (96,6)
	Monat 6	246	216	213 (86,6)	213 (98,6)	241	208	200 (83,0)	200 (96,2)
	Monat 9	246	206	197 (80,1)	197 (95,6)	241	198	189 (78,4)	189 (95,5)
	Monat 12	246	201	195 (79,3)	195 (97,0)	241	194	191 (79,3)	191 (98,5)
	Monat 15	246	195	191 (77,6)	191 (97,9)	241	179	169 (70,1)	169 (94,4)
	Monat 18	246	191	188 (76,4)	188 (98,4)	241	174	166 (68,9)	166 (95,4)
	Monat 21	246	187	182 (74,0)	182 (97,3)	241	166	161 (66,8)	161 (97,0)
	Monat 24	246	185	181 (73,6)	181 (97,8)	241	162	160 (66,4)	160 (98,8)
BFORE, ITT-Population	Baseline	268	268	263 (98,1)	263 (98,1)	268	268	262 (97,8)	262 (97,8)
	Monat 3	268	249	239 (89,2)	239 (96,0)	268	258	249 (92,9)	249 (96,5)
	Monat 6	268	236	232 (86,6)	232 (98,3)	268	232	223 (83,2)	223 (96,1)
	Monat 9	268	224	213 (79,5)	213 (95,1)	268	221	210 (78,4)	210 (95,0)
	Monat 12	268	219	213 (79,5)	213 (97,3)	268	217	214 (79,9)	214 (98,6)
	Monat 15	268	213	207 (77,2)	207 (97,2)	268	202	192 (71,6)	192 (95,0)
	Monat 18	268	209	205 (76,5)	205 (98,1)	268	196	187 (69,8)	187 (95,4)
	Monat 21	268	205	198 (73,9)	198 (96,6)	268	182	177 (66,0)	177 (97,3)
	Monat 24	268	203	199 (74,3)	199 (98,0)	268	177	175 (65,3)	175 (98,9)

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

Studie Population	Visite	Bosutinib				Imatinib			
		Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite	Gesamt- zahl Patienten	Patienten pro Visite ^a	Rücklauf / Gesamtzahl Patienten	Rücklauf / Patienten pro Visite
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).									
a: Als Anzahl der Patienten bei einer Visite wird jeweils die Anzahl der Patienten mit einer Bewertung des molekularen Ansprechens bei der Visite angenommen.									
EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); ITT-Population: Intention-to-treat-Population; LeuS: leukämiespezifische Skala; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index									

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung um die jeweils maßgebliche MID, einschließlich Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
BFORE mITT-Population	146/246 (59,3)	47,9 [32,7; 60,1]	140/241 (58,1)	36,3 [32,9; 60,1]	1,00 [0,79; 1,26] 0,9974
BFORE ITT-Population	155/268 (57,8)	47,9 [36,0; 66,3]	158/268 (59,0)	36,3 [24,7; 49,1]	0,93 [0,75; 1,17] 0,5693
FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
BFORE mITT-Population	139/246 (56,5)	47,1 [36,0; 61,3]	131/241 (54,4)	48,1 [36,1; 74,3]	1,06 [0,83; 1,34] 0,6452
BFORE ITT-Population	154/268 (57,5)	46,6 [36,0; 60,7]	147/268 (54,9)	48,1 [36,3; 67,0]	1,09 [0,87; 1,36] 0,4707

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
BFORE mITT-Population	122/246 (49,6)	83,4 [59,7; 120,9]	119/241 (49,4)	60,1 [47,9; 132,1]	0,93 [0,72; 1,20] 0,5622
BFORE ITT-Population	130/268 (48,5)	83,6 [60,1; 120,9]	129/268 (48,1)	72,0 [48,1; NA]	0,94 [0,74; 1,20] 0,6326
FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte					
BFORE mITT-Population	148/246 (60,2)	48,0 [36,1; 60,1]	137/241 (56,8)	49,1 [36,0; 72,4]	1,06 [0,84; 1,34] 0,6523
BFORE ITT-Population	162/268 (60,4)	48,1 [36,1; 60,1]	152/268 (56,7)	49,1 [36,0; 72,0]	1,07 [0,86; 1,34] 0,5360
FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte					
BFORE mITT-Population	116/246 (47,2)	95,6 [71,1; NA]	119/241 (49,4)	72,1 [48,1; 108,3]	0,89 [0,69; 1,15] 0,3870
BFORE ITT-Population	123/268 (45,9)	103,1 [72,0; NA]	132/268 (49,3)	72,1 [48,4; 108,3]	0,87 [0,68; 1,11] 0,2677
FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte					
BFORE mITT-Population	163/246 (66,3)	36,0 [24,3; 38,1]	148/241 (61,4)	36,1 [24,1; 53,3]	1,05 [0,84; 1,32] 0,6312
BFORE ITT-Population	179/268 (66,8)	36,0 [24,3; 36,3]	164/268 (61,2)	36,1 [24,1; 53,3]	1,10 [0,88; 1,36] 0,3794
FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte					
BFORE mITT-Population	140/246 (56,9)	48,7 [36,1; 71,6]	135/241 (56,0)	60,3 [36,1; 84,1]	0,96 [0,76; 1,22] 0,7655
BFORE ITT-Population	154/268 (57,5)	48,3 [36,1; 63,0]	151/268 (56,3)	60,1 [36,1; 84,1]	0,97 [0,77; 1,22] 0,8201

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 5 Punkte					
BFORE mITT-Population	131/246 (53,3)	60,1 [36,1; 90,1]	133/241 (55,2)	59,1 [36,1; 84,0]	0,91 [0,72; 1,16] 0,4535
BFORE ITT-Population	143/268 (53,4)	59,9 [36,3; 90,1]	148/268 (55,2)	59,1 [36,1; 84,0]	0,92 [0,73; 1,16] 0,4795
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017). a: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse). EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LeuS: leukämiespezifische Skala; MID: Minimal Important Difference; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index.					

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zur Verschlechterung, Sensitivitätsanalyse unter Verwendung alternativer MID)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 3 Punkte					
BFORE mITT-Population	115/246 (46,7)	96,1 [60,1; NA]	111/241 (46,1)	99,0 [52,3; NA]	0,96 [0,74; 1,25] 0,7850
BFORE ITT-Population	122/268 (45,5)	107,9 [60,6; NA]	127/268 (47,4)	96,0 [48,1; NA]	0,90 [0,70; 1,15] 0,4153
FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um \geq 3 Punkte					
BFORE mITT-Population	130/246 (52,8)	71,7 [48,0; 85,1]	115/241 (47,7)	86,1 [60,0; NA]	1,11 [0,86; 1,43] 0,4103

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
BFORE ITT-Population	142/268 (53,0)	60,1 [48,1; 84,7]	128/268 (47,8)	86,1 [60,1; 145,1]	1,14 [0,89; 1,45] 0,3051
FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte					
BFORE mITT-Population	76/246 (30,9)	NA [NA; NA]	80/241 (33,2)	NA [132,1; NA]	0,91 [0,66; 1,25] 0,5671
BFORE ITT-Population	81/268 (30,2)	NA [NA; NA]	89/268 (33,2)	NA [132,1; NA]	0,89 [0,66; 1,20] 0,4430
FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte					
BFORE mITT-Population	129/246 (52,4)	60,7 [48,1; 95,9]	109/241 (45,2)	108,9 [84,0; 132,9]	1,16 [0,89; 1,49] 0,2662
BFORE ITT-Population	141/268 (52,6)	60,3 [48,1; 95,1]	124/268 (46,3)	108,1 [62,1; 132,9]	1,14 [0,89; 1,45] 0,3056
FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 12 Punkte					
BFORE mITT-Population	103/246 (41,9)	120,7 [95,3; NA]	102/241 (42,3)	132,0 [84,3; 132,9]	0,96 [0,72; 1,26] 0,7502
BFORE ITT-Population	111/268 (41,4)	120,7 [95,9; NA]	114/268 (42,5)	132,0 [96,0; 132,9]	0,94 [0,72; 1,23] 0,6635
FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte					
BFORE mITT-Population	121/246 (49,2)	72,0 [48,1; 114,4]	126/241 (52,3)	65,0 [37,1; 99,0]	0,88 [0,69; 1,14] 0,3432
BFORE ITT-Population	131/268 (48,9)	84,0 [48,1; 114,4]	141/268 (52,6)	61,6 [36,4; 96,1]	0,87 [0,68; 1,10] 0,2519
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Zeit bis zur Verschlechterung (Kaplan-Meier-Analyse).					
EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy–Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); HR: Hazard Ratio, ITT-Population: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall;					
LeuS: leukämiespezifische Skala; MID: Minimal Important Difference; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht);					

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index.					

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (MMRM – supportive Analyse)

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
FACT PWB: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,2339
		Visite			0,4164
		Behandlung*Visite			0,1053
		Sokal-Score			0,9145
		Region			0,0089
	LS-Means	Monat 3	0,22 [-0,33; 0,77]	-0,28 [-0,83; 0,27]	0,50 [-0,23; 1,23]; 0,1789
		Monat 6	0,39 [-0,16; 0,94]	-0,35 [-0,91; 0,21]	0,74 [0,00; 1,48]; 0,0486
		Monat 9	0,32 [-0,25; 0,89]	-0,36 [-0,94; 0,21]	0,68 [-0,08; 1,45]; 0,0785
		Monat 12	-0,14 [-0,72; 0,45]	0,01 [-0,58; 0,59]	-0,15 [-0,93; 0,64]; 0,7173
		Monat 15	0,43 [-0,10; 0,96]	0,03 [-0,51; 0,58]	0,40 [-0,32; 1,11]; 0,2765
		Monat 18	0,24 [-0,34; 0,82]	0,20 [-0,39; 0,80]	0,03 [-0,75; 0,82]; 0,9312
		Monat 21	0,20 [-0,35; 0,75]	0,15 [-0,42; 0,72]	0,05 [-0,70; 0,80]; 0,8985
		Monat 24	0,60 [0,05; 1,16]	-0,04 [-0,61; 0,53]	0,64 [-0,11; 1,40]; 0,0944
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,1542
		Visite			0,4762
		Behandlung*Visite			0,1622
		Sokal-Score			0,8697

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Region			0,0116
	LS-Means	Monat 3	0,29 [-0,24; 0,81]	-0,17 [-0,69; 0,35]	0,46 [-0,24; 1,15]; 0,1976
		Monat 6	0,46 [-0,07; 0,99]	-0,33 [-0,87; 0,20]	0,79 [0,08; 1,50]; 0,0291
		Monat 9	0,41 [-0,13; 0,95]	-0,25 [-0,80; 0,29]	0,66 [-0,07; 1,39]; 0,0746
		Monat 12	-0,02 [-0,57; 0,54]	0,00 [-0,55; 0,55]	-0,02 [-0,76; 0,73]; 0,9658
		Monat 15	0,47 [-0,04; 0,98]	0,09 [-0,43; 0,61]	0,38 [-0,31; 1,07]; 0,2788
		Monat 18	0,33 [-0,21; 0,88]	0,20 [-0,35; 0,75]	0,13 [-0,61; 0,87]; 0,7260
		Monat 21	0,27 [-0,26; 0,80]	0,11 [-0,43; 0,65]	0,16 [-0,56; 0,88]; 0,6652
Monat 24	0,69 [0,17; 1,22]	-0,03 [-0,57; 0,51]	0,72 [0,01; 1,43]; 0,0468		
FACT SWB: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,2918
		Visite			0,0282
		Behandlung*Visite			0,5240
		Sokal-Score			0,9959
		Region			0,2332
	LS-Means	Monat 3	-0,28 [-0,86; 0,30]	0,01 [-0,57; 0,58]	-0,29 [-1,06; 0,48]; 0,4614
		Monat 6	-0,08 [-0,65; 0,50]	-0,01 [-0,60; 0,58]	-0,07 [-0,84; 0,70]; 0,8626
		Monat 9	-0,31 [-0,94; 0,32]	-0,17 [-0,81; 0,47]	-0,14 [-0,99; 0,71]; 0,7453
		Monat 12	-0,29 [-0,97; 0,38]	-0,37 [-1,05; 0,32]	0,07 [-0,84; 0,99]; 0,8730
		Monat 15	-1,02 [-1,73; -0,31]	-0,49 [-1,21; 0,24]	-0,53 [-1,51; 0,44]; 0,2817
		Monat 18	-0,73 [-1,42; -0,05]	-0,16 [-0,87; 0,54]	-0,57 [-1,51; 0,37]; 0,2367

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Monat 21	-1,17 [-1,87; -0,47]	-0,28 [-1,00; 0,44]	-0,89 [-1,86; 0,07]; 0,0699
		Monat 24	-0,88 [-1,53; -0,22]	-0,30 [-0,97; 0,38]	-0,58 [-1,47; 0,31]; 0,2026
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,1325
		Visite			0,0019
		Behandlung*Visite			0,5542
		Sokal-Score			0,9863
		Region			0,1391
	LS-Means	Monat 3	-0,34 [-0,89; 0,22]	0,00 [-0,55; 0,54]	-0,33 [-1,06; 0,40]; 0,3682
		Monat 6	-0,13 [-0,67; 0,41]	0,06 [-0,49; 0,60]	-0,19 [-0,91; 0,53]; 0,6021
		Monat 9	-0,58 [-1,20; 0,03]	-0,11 [-0,73; 0,50]	-0,47 [-1,29; 0,36]; 0,2658
		Monat 12	-0,41 [-1,04; 0,22]	-0,37 [-1,00; 0,26]	-0,04 [-0,89; 0,81]; 0,9262
		Monat 15	-1,15 [-1,81; -0,48]	-0,47 [-1,14; 0,20]	-0,68 [-1,58; 0,23]; 0,1424
		Monat 18	-0,88 [-1,53; -0,23]	-0,22 [-0,88; 0,44]	-0,66 [-1,55; 0,22]; 0,1415
		Monat 21	-1,34 [-2,02; -0,67]	-0,37 [-1,06; 0,32]	-0,98 [-1,90; -0,05]; 0,0381
		Monat 24	-1,14 [-1,79; -0,50]	-0,48 [-1,14; 0,19]	-0,67 [-1,55; 0,22]; 0,1415
FACT EWB: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,7100
		Visite			0,4179
		Behandlung*Visite			0,4183

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Sokal-Score			0,1252
		Region			0,7918
	LS-Means	Monat 3	0,82 [0,37; 1,28]	1,03 [0,58; 1,48]	-0,21 [-0,81; 0,40]; 0,4992
		Monat 6	1,16 [0,71; 1,61]	0,81 [0,35; 1,27]	0,35 [-0,26; 0,96]; 0,2571
		Monat 9	0,90 [0,41; 1,39]	0,69 [0,20; 1,19]	0,21 [-0,46; 0,87]; 0,5421
		Monat 12	0,90 [0,44; 1,36]	1,19 [0,73; 1,65]	-0,29 [-0,90; 0,33]; 0,3626
		Monat 15	0,92 [0,47; 1,37]	1,20 [0,74; 1,67]	-0,28 [-0,90; 0,33]; 0,3637
		Monat 18	1,11 [0,65; 1,57]	1,23 [0,76; 1,71]	-0,12 [-0,75; 0,51]; 0,7030
		Monat 21	1,04 [0,56; 1,52]	1,26 [0,76; 1,75]	-0,22 [-0,87; 0,44]; 0,5134
Monat 24	1,11 [0,63; 1,60]	1,28 [0,77; 1,78]	-0,16 [-0,84; 0,51]; 0,6299		
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,5785
		Visite			0,2342
		Behandlung*Visite			0,2163
		Sokal-Score			0,1288
		Region			0,8469
	LS-Means	Monat 3	0,86 [0,43; 1,28]	1,00 [0,59; 1,42]	-0,15 [-0,71; 0,42]; 0,6094
		Monat 6	1,13 [0,70; 1,56]	0,76 [0,33; 1,20]	0,37 [-0,22; 0,95]; 0,2182
		Monat 9	0,86 [0,40; 1,33]	0,72 [0,26; 1,19]	0,14 [-0,49; 0,77]; 0,6584
		Monat 12	0,93 [0,50; 1,36]	1,20 [0,77; 1,62]	-0,27 [-0,84; 0,31]; 0,3625
		Monat 15	0,91 [0,48; 1,34]	1,31 [0,88; 1,74]	-0,40 [-0,98; 0,18]; 0,1726
		Monat 18	1,14 [0,71; 1,58]	1,32 [0,87; 1,76]	-0,17 [-0,76; 0,42]; 0,5687

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Monat 21	0,93 [0,47; 1,39]	1,24 [0,77; 1,72]	-0,32 [-0,95; 0,32]; 0,3263
		Monat 24	1,07 [0,60; 1,53]	1,29 [0,81; 1,77]	-0,22 [-0,87; 0,42]; 0,4933
FACT FWB: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,8630
		Visite			0,8166
		Behandlung*Visite			0,2042
		Sokal-Score			0,2462
		Region			0,7378
	LS-Means	Monat 3	0,47 [-0,16; 1,10]	0,47 [-0,16; 1,10]	0,00 [-0,83; 0,84]; 0,9957
		Monat 6	1,01 [0,34; 1,68]	0,45 [-0,23; 1,13]	0,56 [-0,35; 1,46]; 0,2255
		Monat 9	0,11 [-0,63; 0,86]	0,82 [0,07; 1,58]	-0,71 [-1,72; 0,31]; 0,1703
		Monat 12	0,77 [0,05; 1,48]	0,60 [-0,12; 1,32]	0,17 [-0,79; 1,14]; 0,7257
		Monat 15	0,48 [-0,19; 1,16]	0,69 [-0,01; 1,38]	-0,20 [-1,12; 0,72]; 0,6655
		Monat 18	0,73 [0,03; 1,42]	0,71 [-0,01; 1,42]	0,02 [-0,93; 0,97]; 0,9676
		Monat 21	0,42 [-0,29; 1,14]	0,75 [0,01; 1,49]	-0,33 [-1,31; 0,65]; 0,5082
		Monat 24	0,72 [-0,01; 1,44]	0,75 [0,00; 1,50]	-0,03 [-1,03; 0,97]; 0,9530
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,6995
		Visite			0,7317
		Behandlung*Visite			0,3669

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Sokal-Score			0,2486
		Region			0,6882
	LS-Means	Monat 3	0,51 [-0,09; 1,12]	0,48 [-0,11; 1,07]	0,04 [-0,75; 0,83]; 0,9252
		Monat 6	0,94 [0,31; 1,57]	0,53 [-0,10; 1,17]	0,41 [-0,44; 1,25]; 0,3455
		Monat 9	0,11 [-0,60; 0,82]	0,79 [0,08; 1,49]	-0,67 [-1,63; 0,28]; 0,1662
		Monat 12	0,69 [0,02; 1,37]	0,70 [0,03; 1,37]	0,00 [-0,91; 0,90]; 0,9923
		Monat 15	0,41 [-0,23; 1,05]	0,81 [0,17; 1,46]	-0,40 [-1,27; 0,46]; 0,3585
		Monat 18	0,70 [0,05; 1,35]	0,79 [0,12; 1,45]	-0,09 [-0,97; 0,80]; 0,8485
		Monat 21	0,44 [-0,23; 1,11]	0,67 [-0,02; 1,36]	-0,23 [-1,15; 0,68]; 0,6174
Monat 24	0,59 [-0,10; 1,28]	0,71 [0,00; 1,43]	-0,12 [-1,07; 0,83]; 0,7972		
FACT LeuS: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,5547
		Visite			0,9022
		Behandlung*Visite			0,4098
		Sokal-Score			0,5417
		Region			0,3474
	LS-Means	Monat 3	1,59 [0,62; 2,56]	1,09 [0,12; 2,05]	0,51 [-0,77; 1,78]; 0,4363
		Monat 6	1,61 [0,60; 2,61]	0,91 [-0,10; 1,92]	0,70 [-0,64; 2,03]; 0,3045
		Monat 9	1,96 [0,89; 3,03]	0,96 [-0,12; 2,05]	1,00 [-0,45; 2,44]; 0,1753
		Monat 12	1,35 [0,21; 2,49]	1,52 [0,38; 2,67]	-0,17 [-1,71; 1,36]; 0,8245
		Monat 15	1,69 [0,66; 2,72]	1,64 [0,58; 2,69]	0,06 [-1,33; 1,44]; 0,9363

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Monat 18	1,74 [0,69; 2,78]	1,28 [0,20; 2,35]	0,46 [-0,95; 1,87]; 0,5212
		Monat 21	1,51 [0,43; 2,59]	1,82 [0,70; 2,93]	-0,31 [-1,78; 1,17]; 0,6816
		Monat 24	1,69 [0,61; 2,77]	1,13 [0,02; 2,25]	0,56 [-0,92; 2,03]; 0,4580
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,6702
		Visite			0,8452
		Behandlung*Visite			0,2895
		Sokal-Score			0,6186
		Region			0,3223
	LS-Means	Monat 3	1,70 [0,75; 2,66]	1,20 [0,26; 2,15]	0,50 [-0,76; 1,76]; 0,4340
		Monat 6	1,78 [0,82; 2,74]	1,02 [0,05; 1,98]	0,76 [-0,51; 2,03]; 0,2413
		Monat 9	2,11 [1,09; 3,13]	1,28 [0,26; 2,31]	0,83 [-0,53; 2,19]; 0,2321
		Monat 12	1,53 [0,45; 2,61]	1,68 [0,60; 2,75]	-0,14 [-1,59; 1,30]; 0,8450
		Monat 15	1,72 [0,74; 2,70]	1,96 [0,97; 2,95]	-0,24 [-1,55; 1,07]; 0,7202
		Monat 18	1,85 [0,86; 2,85]	1,66 [0,65; 2,67]	0,19 [-1,15; 1,52]; 0,7832
		Monat 21	1,51 [0,48; 2,54]	1,97 [0,92; 3,03]	-0,46 [-1,86; 0,93]; 0,5139
Monat 24	1,75 [0,73; 2,78]	1,28 [0,23; 2,32]	0,48 [-0,91; 1,86]; 0,4996		
FACT-G-Gesamtscore: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,7896
		Visite			0,5832

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Behandlung*Visite			0,2773
		Sokal-Score			0,4624
		Region			0,5865
	LS-Means	Monat 3	0,99 [-0,70; 2,68]	0,71 [-0,97; 2,39]	0,27 [-1,96; 2,51]; 0,8099
		Monat 6	2,34 [0,64; 4,04]	0,80 [-0,93; 2,52]	1,54 [-0,74; 3,82]; 0,1849
		Monat 9	0,88 [-0,92; 2,68]	1,04 [-0,78; 2,87]	-0,16 [-2,60; 2,27]; 0,8957
		Monat 12	1,25 [-0,52; 3,01]	1,41 [-0,36; 3,19]	-0,17 [-2,54; 2,20]; 0,8894
		Monat 15	0,42 [-1,33; 2,18]	1,66 [-0,14; 3,45]	-1,23 [-3,61; 1,14]; 0,3087
		Monat 18	1,43 [-0,35; 3,20]	2,18 [0,36; 4,00]	-0,75 [-3,16; 1,66]; 0,5404
		Monat 21	0,66 [-1,12; 2,44]	1,93 [0,10; 3,76]	-1,27 [-3,69; 1,15]; 0,3020
Monat 24	1,33 [-0,56; 3,22]	1,63 [-0,32; 3,58]	-0,30 [-2,89; 2,29]; 0,8196		
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,5304
		Visite			0,4987
		Behandlung*Visite			0,1938
		Sokal-Score			0,3935
		Region			0,7973
	LS-Means	Monat 3	1,15 [-0,47; 2,76]	0,96 [-0,63; 2,54]	0,19 [-1,94; 2,32]; 0,8608
		Monat 6	2,31 [0,70; 3,93]	1,07 [-0,55; 2,69]	1,24 [-0,91; 3,40]; 0,2566
		Monat 9	0,74 [-0,98; 2,46]	1,36 [-0,36; 3,08]	-0,62 [-2,92; 1,69]; 0,5981
		Monat 12	1,15 [-0,54; 2,83]	1,70 [0,02; 3,38]	-0,55 [-2,80; 1,69]; 0,6299
Monat 15		0,34 [-1,35; 2,03]	2,12 [0,41; 3,83]	-1,77 [-4,05; 0,50]; 0,1258	

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Monat 18	1,29 [-0,41; 2,99]	2,43 [0,71; 4,16]	-1,14 [-3,44; 1,15]; 0,3277
		Monat 21	0,38 [-1,36; 2,12]	1,87 [0,10; 3,64]	-1,49 [-3,85; 0,86]; 0,2137
		Monat 24	1,06 [-0,77; 2,88]	1,56 [-0,32; 3,45]	-0,51 [-3,01; 1,99]; 0,6893
FACT-Leu-Gesamtscore: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,9606
		Visite			0,8375
		Behandlung*Visite			0,5587
		Sokal-Score			0,4079
		Region			0,3577
		Monat 3	2,54 [0,10; 4,98]	2,17 [-0,25; 4,60]	0,37 [-2,85; 3,58]; 0,8224
		Monat 6	3,44 [0,88; 5,99]	1,99 [-0,60; 4,58]	1,44 [-1,98; 4,87]; 0,4074
		Monat 9	2,98 [0,30; 5,66]	1,83 [-0,88; 4,54]	1,14 [-2,47; 4,75]; 0,5338
		Monat 12	2,74 [0,03; 5,44]	3,24 [0,52; 5,96]	-0,50 [-4,13; 3,13]; 0,7859
		Monat 15	2,00 [-0,52; 4,53]	3,62 [1,03; 6,20]	-1,61 [-5,01; 1,79]; 0,3517
		Monat 18	3,38 [0,80; 5,96]	3,72 [1,08; 6,36]	-0,34 [-3,82; 3,13]; 0,8464
		Monat 21	2,43 [-0,23; 5,08]	3,65 [0,92; 6,37]	-1,22 [-4,82; 2,38]; 0,5057
		Monat 24	3,23 [0,50; 5,95]	3,08 [0,28; 5,89]	0,15 [-3,56; 3,86]; 0,9387
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,7238
		Visite			0,7449

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Behandlung*Visite			0,3398
		Sokal-Score			0,3468
		Region			0,4804
		Monat 3	2,82 [0,46; 5,18]	2,52 [0,20; 4,84]	0,30 [-2,80; 3,39]; 0,8505
		Monat 6	3,64 [1,21; 6,07]	2,36 [-0,07; 4,80]	1,28 [-1,95; 4,51]; 0,4377
		Monat 9	3,01 [0,46; 5,55]	2,50 [-0,04; 5,04]	0,51 [-2,88; 3,91]; 0,7676
		Monat 12	2,83 [0,25; 5,40]	3,66 [1,10; 6,22]	-0,83 [-4,26; 2,60]; 0,6339
		Monat 15	1,97 [-0,45; 4,39]	4,38 [1,94; 6,82]	-2,41 [-5,64; 0,82]; 0,1438
		Monat 18	3,34 [0,89; 5,79]	4,34 [1,87; 6,82]	-1,00 [-4,28; 2,28]; 0,5485
		Monat 21	2,13 [-0,43; 4,69]	3,76 [1,15; 6,36]	-1,63 [-5,09; 1,83]; 0,3549
		Monat 24	3,01 [0,40; 5,62]	3,14 [0,46; 5,81]	-0,12 [-3,67; 3,42]; 0,9454
FACT-Leu-TOI: Änderung gegenüber dem Ausgangswert					
BFORE mITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,6124
		Visite			0,7652
		Behandlung*Visite			0,7463
		Sokal-Score			0,4600
		Region			0,3384
		Monat 3	2,21 [0,32; 4,09]	1,33 [-0,54; 3,21]	0,88 [-1,61; 3,36]; 0,4890
		Monat 6	2,43 [0,41; 4,44]	1,22 [-0,83; 3,26]	1,21 [-1,50; 3,92]; 0,3813
		Monat 9	2,51 [0,40; 4,62]	1,16 [-0,98; 3,29]	1,35 [-1,49; 4,20]; 0,3507
		Monat 12	2,19 [0,06; 4,32]	2,32 [0,18; 4,46]	-0,13 [-2,99; 2,73]; 0,9280

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

Studie Population	Statistik	Parameter / Visite	LS-Mean [95 %-KI]		p-Wert / Differenz ^a [95%-KI]; p-Wert
			Bosutinib	Imatinib	
		Monat 15	2,43 [0,53; 4,33]	2,70 [0,76; 4,64]	-0,27 [-2,81; 2,27]; 0,8359
		Monat 18	2,97 [0,98; 4,97]	2,47 [0,43; 4,51]	0,50 [-2,18; 3,19]; 0,7126
		Monat 21	2,47 [0,41; 4,53]	2,57 [0,46; 4,69]	-0,11 [-2,90; 2,69]; 0,9407
		Monat 24	3,16 [1,11; 5,21]	2,03 [-0,08; 4,14]	1,12 [-1,66; 3,91]; 0,4272
BFORE ITT-Population	Typ-3-Test	Ausgangswert (Baseline)			< 0,0001
		Behandlung			0,7412
		Visite			0,7480
		Behandlung*Visite			0,5400
		Sokal-Score			0,4248
		Region			0,4491
		Monat 3	2,45 [0,63; 4,27]	1,65 [-0,14; 3,44]	0,80 [-1,59; 3,19]; 0,5118
		Monat 6	2,67 [0,75; 4,58]	1,49 [-0,43; 3,41]	1,18 [-1,37; 3,74]; 0,3639
		Monat 9	2,78 [0,79; 4,78]	1,68 [-0,31; 3,67]	1,11 [-1,56; 3,77]; 0,4152
		Monat 12	2,37 [0,35; 4,39]	2,66 [0,65; 4,66]	-0,29 [-2,98; 2,41]; 0,8353
		Monat 15	2,46 [0,64; 4,27]	3,27 [1,44; 5,10]	-0,81 [-3,22; 1,60]; 0,5102
		Monat 18	3,07 [1,19; 4,95]	3,00 [1,10; 4,90]	0,07 [-2,44; 2,59]; 0,9559
		Monat 21	2,48 [0,52; 4,44]	2,73 [0,73; 4,72]	-0,25 [-2,89; 2,40]; 0,8538
		Monat 24	3,20 [1,26; 5,13]	2,21 [0,23; 4,19]	0,99 [-1,63; 3,60]; 0,4590

Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017)

a: Auf eine Berechnung von Hedges' g wurde verzichtet, da keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen vorliegen.

EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); ITT-Population: Intention-to-treat-Population; KI: Konfidenzintervall; LeuS: leukämiespezifische Skala; LS-Mean: Least-Square-Mittelwert; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index.

Zeit bis zur Verschlechterung

Für die betrachteten Subskalen und Summenscores des FACT-Leu zeigten sich bei der Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung um die jeweilige MID weder in der mITT-Population noch in der ITT-Population relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den betrachteten supplementären Analysen unter Verwendung alternativer MID zeigte sich ein konsistentes Bild. Kaplan-Meier-Plots der Zeit bis zur Verschlechterung werden der Übersichtlichkeit halber in Anhang 4-G dargestellt.

MMRM-Analyse

Auch bei den Analysen mittels MMRM wurde bei keiner der Subskalen oder Summenskalen ein Einfluss der Studientherapie auf die jeweilige Änderung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt, d. h. es ergaben sich weder signifikante Behandlungseffekte noch signifikante Interaktionseffekte zwischen Behandlung und Visite. Die Ergebnisse in der mITT- und der ITT-Population stimmen hierin überein.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Da hinsichtlich des FACT-Leu keine regionalen Effektunterschiede festgestellt wurden (vgl. Abschnitt 4.3.1.3.2), wird für diesen Endpunkt eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext als möglich betrachtet.

4.3.1.3.1.7 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

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

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt UE

Studie	Operationalisierung
BFORE	<p>UE wurden kontinuierlich über den gesamten Behandlungszeitraum eines Patienten bis 28 Kalendertage nach seiner letzten Dosis der Studienmedikation erfasst^a und mit MedDRA Version 19.0 kodiert. Der Ausgang von UE wurde bis zur vollständigen Wiederherstellung oder einer akzeptablen Stabilisierung nachverfolgt. Die Einschätzung der Schwere der UE erfolgte durch den Prüfarzt anhand der NCI-CTCAE Version 4.0. Die Kodierung der Diagnosen bzw. Symptome wurde anhand von MedDRA Version 19.0 vorgenommen.</p> <p>Um UE ausfindig zu machen, die mit einem Progress der Grunderkrankung in Zusammenhang stehen, wurde eine medizinische Beurteilung der Daten der Studie BFORE vorgenommen. Hierbei wurden auf MedDRA-PT-Ebene insgesamt drei Ereignisse identifiziert, die einem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden (PT: „akute myeloische Leukämie“, „chronische myeloische Leukämie“ und „leukämische Retinopathie“). Diese Ereignisse werden von den Analysen für die Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p> <p><i>Maßgebliche Analysen</i></p> <p>Die UE werden anhand verschiedener Einteilungen zusammengefasst. Jede Auswertung erfolgt jeweils als Ereigniszeitanalyse basierend auf der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten eines relevanten Ereignisses anhand eines Cox-Regressionsmodells (Hazard Ratio) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) jeweils mit Stratifizierung nach Sokal-Score und geographischer Region. Zur Bestimmung der medianen Zeit bis zum ersten Auftreten werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Ergänzend wird auch jeweils die Inzidenz der relevanten Ereignisse anhand eines logistischen Regressionsmodells mit Adjustierung für Sokal-Score und geographische Region ausgewertet (Odds Ratio). Relatives Risiko und absolute Risikodifferenz (beides nicht stratifiziert/ nicht adjustiert) werden zudem jeweils ergänzend betrachtet.</p> <p>Die Analyse erfolgt gemäß der folgenden Einteilungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche SUE unabhängig von der MedDRA-Systematik ○ „Häufige“ SUE auf SOC- und PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm^b • Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche schwere UE unabhängig von der MedDRA-Systematik ○ „Häufige“ schwere UE auf SOC- und PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm^b • Zum Therapieabbruch führende UE <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche zum Therapieabbruch führende UE unabhängig von der MedDRA-Systematik ○ „Häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC- und PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm^b • UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.) <ul style="list-style-type: none"> ○ „Häufige“ UE auf SOC- und PT-Ebene mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm^b • UE von besonderem Interesse (gemäß den vorab festgelegten Definitionen, vgl. Tabelle 4-8) <ul style="list-style-type: none"> ○ Ausschlag ○ Beeinträchtigung der Leberfunktion

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Beeinträchtigung der Nierenfunktion ○ Erguss ○ Gastrointestinales Ereignis ○ Hämorrhagie ○ Hypersensitivität ○ Hypertonie ○ Infektion ○ Kardiales Ereignis ○ Myelosuppression ○ Ödem ○ Vaskuläres Ereignis <p>Die UE von besonderem Interesse werden sowohl unabhängig vom Schweregrad (jeglicher CTCAE-Grad) als auch unter Einschränkung auf schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ausgewertet. Als Analysepopulation wird den maßgeblichen Analysen die Safety-Population zugrunde gelegt.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Als Sensitivitätsanalyse erfolgt zudem auch eine Auswertung der SUE, schweren UE, zum Therapieabbruch führenden UE und zum Tod führenden UE, bei der die progressassozierten Ereignisse nicht ausgeschlossen werden.</p> <p>Darüber hinaus erfolgen analog zu den maßgeblichen Analysen auch Sensitivitätsanalysen basierend auf der mITT-Population anstelle der Safety-Population. Die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalysen finden sich der Übersichtlichkeit halber in tabellarischer Form in Anhang 4-G.</p>
	<p>a: UE, die außerhalb des Behandlungszeitraums plus 28 Tage auftraten, gehen nicht in die Analysen ein.</p> <p>b: Die Festlegung der Schwellenwerte für „häufige“ UE erfolgte unter Einbeziehung der vorliegenden Indikation, der Charakteristika der eingeschlossenen Patientenpopulation sowie der Anzahl der Patienten und der Art und Häufigkeit der aufgetretenen Ereignisse in der Studie BFORE.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NCI: National Cancer Institute; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse; UE: unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse.</p>

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
SUE						
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)						
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
Zum Therapieabbruch führende UE						
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Sonstige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)^a						
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE von besonderem Interesse mit jeglichem CTCAE-Grad						
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
UE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3						
BFORE	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
a: Sonstige Auswertungen nach UE nach SOC und PT (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.).						
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der UE in der Studie BFORE aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag. Bei Auswertungen, die auf schwere oder schwerwiegende Ereignisse eingeschränkt sind, wird aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse, nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen [39]. Für die Analyse der UE wurde die Safety-Population, bestehend aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studientherapie erhielten, verwendet. Die Safety-Population umfasst – bis auf 3 Patienten, die gemäß Randomisierung mit Imatinib behandelt werden sollten, aber keine Dosis Studienmedikation erhielten – alle randomisierten Patienten in dem ihnen zugeteilten Studienarm. Somit wird das ITT-Prinzip als hinreichend erfüllt betrachtet. Der Vollständigkeit halber werden in Anhang 4-G zusätzlich auch Ergebnisse für die mITT-Population präsentiert, da diese Population der Zielpopulation von Bosutinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Behandlung neu diagnostizierter Ph⁺ CML entspricht. Diese Ergebnisse sind weitgehend konsistent mit der Safety-Population und ergeben, wenn

überhaupt, ein positiveres Bild der Verträglichkeit von Bosutinib als die Ergebnisse auf Basis der Safety-Population – insbesondere bei den SUE, für die sich in der mITT-Population insgesamt kein signifikanter Effekt zeigt.

Die Beobachtungsdauer für UE entspricht der Behandlungsdauer plus 28 Tage [40]. Dem Endpunkt liegt also in beiden Studienarmen eine vergleichbare Beobachtungsdauer zugrunde (vgl. Tabelle 4-17). Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte sind für den Endpunkt UE nicht identifiziert worden.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE wird für nicht schwere und nicht schwerwiegende Ereignisse aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch und für schwere oder schwerwiegende Ereignisse als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Übersicht)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
SUE					
BFORE Safety-Population	71/268 (26,5)	NA [143,3; NA]	49/265 (18,5)	NA [NA; NA]	1,47 [1,02; 2,12]; 0,0368 1,43 [1,04; 1,98] 0,08 [0,01; 0,15] 1,61 [1,06; 2,45]
Schwere UE					
BFORE Safety-Population	172/268 (64,2)	23,4 [12,3; 48,1]	126/265 (47,5)	120,1 [60,1; NA]	1,64 [1,30; 2,07]; < 0,0001 1,35 [1,16; 1,58] 0,17 [0,08; 0,25] 1,99 [1,40; 2,83]
Zum Therapieabbruch führende UE					
BFORE Safety-Population	51/268 (19,0)	NA [NA; NA]	30/265 (11,3)	NA [NA; NA]	1,67 [1,06; 2,62]; 0,0244 1,68 [1,11; 2,55] 0,08 [0,02; 0,14] 1,86 [1,14; 3,03]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).					
ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.					

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Übersicht – Sensitivitätsanalyse einschließlich progressassoziierter Ereignisse)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
SUE					
BFORE Safety-Population	71/268 (26,5)	NA [143,3; NA]	50/265 (18,9)	NA [NA; NA]	1,44 [1,00; 2,08]; 0,0466 1,40 [1,02; 1,93] 0,08 [0,01; 0,15] 1,57 [1,04; 2,38]
Schwere UE					
BFORE Safety-Population	172/268 (64,2)	23,4 [12,3; 48,1]	127/265 (47,9)	120,1 [59,3; NA]	1,63 [1,29; 2,05]; < 0,0001 1,34 [1,15; 1,56] 0,16 [0,08; 0,25] 1,96 [1,38; 2,78]
Zum Therapieabbruch führende UE					
BFORE Safety-Population	51/268 (19,0)	NA [NA; NA]	31/265 (11,7)	NA [NA; NA]	1,62 [1,03; 2,53]; 0,0335 1,63 [1,08; 2,46] 0,07 [0,01; 0,13] 1,79 [1,10; 2,91]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017)					
a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse)					
ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.					

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

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUE mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	15/268 (5,6)	NA [NA; NA]	20/265 (7,5)	NA [NA; NA]	0,76 [0,39; 1,48]; 0,4160 0,74 [0,39; 1,42] -0,02 [-0,06; 0,02] 0,72 [0,36; 1,46]
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	13/268 (4,9)	NA [NA; NA]	5/265 (1,9)	NA [NA; NA]	2,63 [0,94; 7,40]; 0,0563 2,57 [0,93; 7,11] 0,03 [0,00; 0,06] 2,77 [0,96; 7,98]
<u>SOC: Herzerkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	10/268 (3,7)	NA [NA; NA]	1/265 (0,4)	NA [NA; NA]	10,44 [1,33; 81,86]; 0,0056 9,89 [1,27; 76,70] 0,03 [0,01; 0,06] 11,20 [1,33; 94,20]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	8/268 (3,0)	NA [NA; NA]	5/265 (1,9)	NA [NA; NA]	1,58 [0,52; 4,83]; 0,4201 1,58 [0,52; 4,77] 0,01 [-0,02; 0,04] 1,61 [0,52; 5,00]
<u>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	8/268 (3,0)	NA [NA; NA]	4/265 (1,5)	NA [NA; NA]	1,92 [0,58; 6,39]; 0,2783 1,98 [0,60; 6,49] 0,01 [-0,01; 0,04] 2,08 [0,61; 7,07]
<u>SOC: Untersuchungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	8/268 (3,0)	NA [NA; NA]	2/265 (0,8)	NA [NA; NA]	4,01 [0,85; 18,89]; 0,0573 3,96 [0,85; 18,45] 0,02 [0,00; 0,05] 4,07 [0,85; 19,40]
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Analyse auf SOC-Ebene.</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).</p>					

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Untersuchungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	104/268 (38,8)	NA [NA; NA]	51/265 (19,2)	NA [NA; NA]	2,39 [1,71; 3,35]; < 0,0001 2,02 [1,51; 2,69] 0,20 [0,12; 0,27] 2,63 [1,78; 3,89]
PT: Alaninaminotransferase erhöht					
BFORE Safety-Population	56/268 (20,9)	NA [NA; NA]	4/265 (1,5)	NA [NA; NA]	15,10 [5,48; 41,65]; < 0,0001 13,84 [5,09; 37,63] 0,19 [0,14; 0,24] 16,66 [5,99; 46,33]
PT: Lipase erhöht					
BFORE Safety-Population	29/268 (10,8)	NA [NA; NA]	13/265 (4,9)	NA [NA; NA]	2,31 [1,20; 4,45]; 0,0100 2,21 [1,17; 4,15] 0,06 [0,01; 0,10] 2,32 [1,18; 4,57]
PT: Aspartataminotransferase erhöht					
BFORE Safety-Population	27/268 (10,1)	NA [NA; NA]	5/265 (1,9)	NA [NA; NA]	5,42 [2,08; 14,06]; 0,0001 5,34 [2,09; 13,66] 0,08 [0,04; 0,12] 5,60 [2,14; 14,63]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
PT: Thrombozytenzahl vermindert					
BFORE Safety-Population	15/268 (5,6)	NA [NA; NA]	5/265 (1,9)	NA [NA; NA]	3,09 [1,12; 8,51]; 0,0215 2,97 [1,09; 8,05] 0,04 [0,01; 0,07] 2,99 [1,09; 8,25]
<i><u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u></i>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	39/268 (14,6)	NA [NA; NA]	51/265 (19,2)	NA [NA; NA]	0,74 [0,49; 1,13]; 0,1605 0,76 [0,52; 1,11] -0,05 [-0,11; 0,02] 0,71 [0,45; 1,13]
PT: Neutropenie					
BFORE Safety-Population	17/268 (6,3)	NA [NA; NA]	28/265 (10,6)	NA [NA; NA]	0,59 [0,32; 1,08]; 0,0873 0,60 [0,34; 1,07] -0,04 [-0,09; 0,00] 0,57 [0,30; 1,07]
PT: Thrombozytopenie					
BFORE Safety-Population	24/268 (9,0)	NA [NA; NA]	11/265 (4,2)	NA [NA; NA]	2,24 [1,09; 4,57]; 0,0233 2,16 [1,08; 4,31] 0,05 [0,01; 0,09] 2,33 [1,11; 4,90]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	31/268 (11,6)	NA [NA; NA]	10/265 (3,8)	NA [NA; NA]	3,24 [1,59; 6,61]; 0,0006 3,07 [1,53; 6,13] 0,08 [0,03; 0,12] 3,46 [1,65; 7,26]
PT: Diarrhö					
BFORE Safety-Population	22/268 (8,2)	NA [NA; NA]	2/265 (0,8)	NA [NA; NA]	11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001 10,88 [2,58; 45,80] 0,07 [0,04; 0,11] 12,70 [2,85; 56,55]
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	12/268 (4,5)	NA [NA; NA]	16/265 (6,0)	NA [NA; NA]	0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075 0,74 [0,36; 1,54] -0,02 [-0,05; 0,02] 0,73 [0,33; 1,58]
<u>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	15/268 (5,6)	NA [NA; NA]	11/265 (4,2)	NA [NA; NA]	1,36 [0,63; 2,97]; 0,4316 1,35 [0,63; 2,88] 0,01 [-0,02; 0,05] 1,37 [0,62; 3,02]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Analyse auf SOC-Ebene.</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).</p>					

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zum Therapieabbruch führende UE mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Untersuchungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	23/268 (8,6)	NA [NA; NA]	8/265 (3,0)	NA [NA; NA]	2,85 [1,27; 6,38]; 0,0076 2,84 [1,29; 6,24] 0,06 [0,02; 0,10] 3,00 [1,31; 6,86]
PT: Alaninaminotransferase erhöht					
BFORE Safety-Population	11/268 (4,1)	NA [NA; NA]	0/265 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. 22,74 [1,35; 383,99] ^c 0,04 [0,02; 0,06] n. b.
PT: Aspartataminotransferase erhöht					
BFORE Safety-Population	7/268 (2,6)	NA [NA; NA]	0/265 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. 14,83 [0,85; 258,40] 0,03 [0,01; 0,05] n. b.

Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).

a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).

b: Analyse auf SOC-Ebene.

c: Das RR für den PT „Alaninaminotransferase erhöht“ ist signifikant ($p = 0,0303$).

ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	223/268 (83,2)	1,0 [0,6; 1,4]	172/265 (64,9)	9,4 [5,3; 21,3]	1,93 [1,57; 2,36]; < 0,0001 1,28 [1,16; 1,42] 0,18 [0,11; 0,26] 3,49 [2,18; 5,60]
PT: Diarrhö					
BFORE Safety-Population	193/268 (72,0)	1,4 [1,1; 1,9]	96/265 (36,2)	NA [NA; NA]	3,41 [2,66; 4,37]; < 0,0001 1,99 [1,67; 2,37] 0,36 [0,28; 0,44] 5,48 [3,67; 8,20]
PT: Übelkeit					
BFORE Safety-Population	98/268 (36,6)	NA [NA; NA]	106/265 (40,0)	NA [135,4; NA]	0,92 [0,70; 1,21]; 0,5501 0,91 [0,74; 1,13] -0,03 [-0,12; 0,05] 0,85 [0,59; 1,24]
PT: Abdominalschmerz					
BFORE Safety-Population	52/268 (19,4)	NA [NA; NA]	20/265 (7,5)	NA [NA; NA]	2,85 [1,70; 4,77]; < 0,0001 2,57 [1,58; 4,18] 0,12 [0,06; 0,18] 3,04 [1,74; 5,30]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
PT: Erbrechen					
BFORE Safety-Population	50/268 (18,7)	NA [NA; NA]	47/265 (17,7)	NA [NA; NA]	1,11 [0,74; 1,65]; 0,6221 1,05 [0,73; 1,51] 0,01 [-0,06; 0,07] 1,07 [0,68; 1,67]
<u>SOC: Untersuchungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	170/268 (63,4)	20,0 [12,0; 48,0]	138/265 (52,1)	72,1 [35,3; 132,7]	1,44 [1,15; 1,81]; 0,0013 1,22 [1,05; 1,41] 0,11 [0,03; 0,20] 1,59 [1,13; 2,26]
PT: Alaninaminotransferase erhöht					
BFORE Safety-Population	85/268 (31,7)	NA [NA; NA]	14/265 (5,3)	NA [NA; NA]	6,92 [3,93; 12,19]; < 0,0001 6,00 [3,50; 10,29] 0,26 [0,20; 0,33] 8,35 [4,60; 15,17]
PT: Aspartataminotransferase erhöht					
BFORE Safety-Population	62/268 (23,1)	NA [NA; NA]	17/265 (6,4)	NA [NA; NA]	3,93 [2,30; 6,72]; < 0,0001 3,61 [2,17; 6,00] 0,17 [0,11; 0,23] 4,34 [2,46; 7,64]
PT: Lipase erhöht					
BFORE Safety-Population	44/268 (16,4)	NA [NA; NA]	26/265 (9,8)	NA [NA; NA]	1,76 [1,08; 2,87]; 0,0204 1,67 [1,06; 2,64] 0,07 [0,01; 0,12] 1,80 [1,07; 3,03]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	90/268 (33,6)	NA [NA; NA]	159/265 (60,0)	16,1 [8,1; 45,4]	0,38 [0,29; 0,49]; < 0,0001 0,56 [0,46; 0,68] -0,26 [-0,35; -0,18] 0,31 [0,21; 0,45]
PT: Muskelspasmen					
BFORE Safety-Population	10/268 (3,7)	NA [NA; NA]	73/265 (27,5)	NA [NA; NA]	0,11 [0,06; 0,22]; < 0,0001 0,14 [0,07; 0,26] -0,24 [-0,30; -0,18] 0,10 [0,05; 0,19]
PT: Myalgie					
BFORE Safety-Population	11/268 (4,1)	NA [NA; NA]	45/265 (17,0)	NA [NA; NA]	0,22 [0,11; 0,43]; < 0,0001 0,24 [0,13; 0,46] -0,13 [-0,18; -0,08] 0,19 [0,10; 0,39]
PT: Arthralgie					
BFORE Safety-Population	42/268 (15,7)	NA [NA; NA]	41/265 (15,5)	NA [NA; NA]	0,98 [0,63; 1,50]; 0,9179 1,01 [0,68; 1,50] 0,00 [-0,06; 0,06] 1,02 [0,64; 1,63]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	140/268 (52,2)	72,9 [53,4; 100,7]	146/265 (55,1)	68,0 [42,1; 88,1]	0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266 0,95 [0,81; 1,11] -0,03 [-0,11; 0,06] 0,89 [0,63; 1,25]
<u>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	137/268 (51,1)	60,1 [27,3; NA]	104/265 (39,2)	NA [119,6; NA]	1,55 [1,20; 2,01]; 0,0006 1,30 [1,08; 1,58] 0,12 [0,03; 0,20] 1,70 [1,19; 2,44]
PT: Ausschlag					
BFORE Safety-Population	57/268 (21,3)	NA [NA; NA]	36/265 (13,6)	NA [NA; NA]	1,69 [1,12; 2,57]; 0,0124 1,57 [1,07; 2,29] 0,08 [0,01; 0,14] 1,77 [1,11; 2,83]
<u>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	128/268 (47,8)	NA [48,1; NA]	134/265 (50,6)	67,9 [25,6; NA]	0,99 [0,78; 1,26]; 0,9078 0,94 [0,79; 1,12] -0,03 [-0,11; 0,06] 0,89 [0,62; 1,28]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
PT: Ermüdung					
BFORE Safety-Population	60/268 (22,4)	NA [NA; NA]	50/265 (18,9)	NA [NA; NA]	1,21 [0,83; 1,76]; 0,3287 1,19 [0,85; 1,66] 0,04 [-0,03; 0,10] 1,26 [0,82; 1,94]
<i>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</i>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	115/268 (42,9)	142,1 [96,6; NA]	115/265 (43,4)	NA [85,3; NA]	1,07 [0,82; 1,39]; 0,6066 0,99 [0,81; 1,20] 0,00 [-0,09; 0,08] 0,98 [0,69; 1,38]
PT: Thrombozytopenie					
BFORE Safety-Population	65/268 (24,3)	NA [NA; NA]	31/265 (11,7)	NA [NA; NA]	2,38 [1,55; 3,65]; < 0,0001 2,07 [1,40; 3,07] 0,13 [0,06; 0,19] 2,47 [1,54; 3,97]
PT: Anämie					
BFORE Safety-Population	55/268 (20,5)	NA [NA; NA]	53/265 (20,0)	NA [NA; NA]	1,03 [0,71; 1,51]; 0,8603 1,03 [0,73; 1,44] 0,01 [-0,06; 0,07] 1,03 [0,68; 1,57]
PT: Neutropenie					
BFORE Safety-Population	27/268 (10,1)	NA [NA; NA]	45/265 (17,0)	NA [NA; NA]	0,57 [0,35; 0,92]; 0,0191 0,59 [0,38; 0,93] -0,07 [-0,13; -0,01] 0,53 [0,32; 0,90]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Augenerkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	39/268 (14,6)	NA [NA; NA]	115/265 (43,4)	NA [86,1; NA]	0,26 [0,18; 0,38]; < 0,0001 0,34 [0,24; 0,46] -0,29 [-0,36; -0,22] 0,21 [0,14; 0,32]
PT: Periorbitalödem					
BFORE Safety-Population	4/268 (1,5)	NA [NA; NA]	41/265 (15,5)	NA [NA; NA]	0,08 [0,03; 0,24]; < 0,0001 0,10 [0,04; 0,27] -0,14 [-0,19; -0,09] 0,08 [0,03; 0,22]
<u>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	93/268 (34,7)	NA [NA; NA]	84/265 (31,7)	NA [NA; NA]	1,17 [0,87; 1,57]; 0,3120 1,09 [0,86; 1,39] 0,03 [-0,05; 0,11] 1,17 [0,80; 1,69]
PT: Kopfschmerz					
BFORE Safety-Population	56/268 (20,9)	NA [NA; NA]	37/265 (14,0)	NA [NA; NA]	1,55 [1,03; 2,36]; 0,0362 1,50 [1,02; 2,19] 0,07 [0,01; 0,13] 1,68 [1,05; 2,66]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	86/268 (32,1)	NA [NA; NA]	59/265 (22,3)	NA [NA; NA]	1,55 [1,11; 2,16]; 0,0095 1,44 [1,08; 1,92] 0,10 [0,02; 0,17] 1,70 [1,14; 2,54]
<u>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	72/268 (26,9)	NA [NA; NA]	73/265 (27,5)	NA [NA; NA]	0,98 [0,71; 1,36]; 0,9284 0,98 [0,74; 1,29] -0,01 [-0,08; 0,07] 0,97 [0,66; 1,42]
<u>SOC: Gefäßerkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	44/268 (16,4)	NA [NA; NA]	38/265 (14,3)	NA [NA; NA]	1,15 [0,74; 1,77]; 0,5357 1,14 [0,77; 1,71] 0,02 [-0,04; 0,08] 1,18 [0,74; 1,90]
<u>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE Safety-Population	43/268 (16,0)	NA [NA; NA]	36/265 (13,6)	NA [NA; NA]	1,19 [0,76; 1,85]; 0,4428 1,18 [0,78; 1,78] 0,02 [-0,04; 0,08] 1,25 [0,76; 2,06]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Analyse auf SOC-Ebene.</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).</p>					

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von besonderem Interesse)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>Ausschlag</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	98/268 (36,6)	NA [NA; NA]	64/265 (24,2)	NA [NA; NA]	1,70 [1,24; 2,32]; 0,0009 1,51 [1,16; 1,97] 0,12 [0,05; 0,20] 1,86 [1,27; 2,73]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	4/268 (1,5)	NA [NA; NA]	5/265 (1,9)	NA [NA; NA]	0,80 [0,21; 2,97]; 0,7332 0,79 [0,21; 2,91] 0,00 [-0,03; 0,02] 0,78 [0,21; 2,95]
<u>Beeinträchtigung der Leberfunktion</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	113/268 (42,2)	NA [108,1; NA]	37/265 (14,0)	NA [NA; NA]	3,68 [2,53; 5,33]; < 0,0001 3,02 [2,17; 4,20] 0,28 [0,21; 0,35] 4,49 [2,93; 6,87]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	70/268 (26,1)	NA [NA; NA]	11/265 (4,2)	NA [NA; NA]	7,01 [3,71; 13,25]; < 0,0001 6,29 [3,41; 11,61] 0,22 [0,16; 0,28] 8,13 [4,18; 15,78]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	23/268 (8,6)	NA [NA; NA]	23/265 (8,7)	NA [NA; NA]	0,98 [0,55; 1,75]; 0,9506 0,99 [0,57; 1,72] 0,00 [-0,05; 0,05] 0,99 [0,54; 1,81]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	4/268 (1,5)	NA [NA; NA]	2/265 (0,8)	NA [NA; NA]	1,85 [0,34; 10,14]; 0,4694 1,98 [0,37; 10,71] 0,01 [-0,01; 0,03] 1,96 [0,36; 10,64]
<u>Erguss</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	11/268 (4,1)	NA [NA; NA]	4/265 (1,5)	NA [NA; NA]	2,67 [0,85; 8,41]; 0,0802 2,72 [0,88; 8,43] 0,03 [0,00; 0,05] 2,77 [0,87; 8,77]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	2/268 (0,7)	NA [NA; NA]	0/265 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. 4,94 [0,24; 102,50] ^b 0,01 [0,00; 0,02] 3,05 [0,31; 30,23]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>Gastrointestinales Ereignis</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	208/268 (77,6)	1,1 [0,9; 1,4]	148/265 (55,8)	29,1 [8,7; 66,0]	2,13 [1,72; 2,64]; < 0,0001 1,39 [1,23; 1,57] 0,22 [0,14; 0,30] 3,45 [2,25; 5,29]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	22/268 (8,2)	NA [NA; NA]	2/265 (0,8)	NA [NA; NA]	11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001 10,88 [2,58; 45,80] 0,07 [0,04; 0,11] 12,70 [2,85; 56,55]
<u>Hämorrhagie</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	47/268 (17,5)	NA [NA; NA]	52/265 (19,6)	NA [NA; NA]	0,89 [0,60; 1,32]; 0,5505 0,89 [0,63; 1,28] -0,02 [-0,09; 0,05] 0,88 [0,57; 1,36]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	5/268 (1,9)	NA [NA; NA]	2/265 (0,8)	NA [NA; NA]	2,57 [0,50; 13,25]; 0,2422 2,47 [0,48; 12,63] 0,01 [-0,01; 0,03] 2,58 [0,50; 13,42]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>Hypersensitivität</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	7/268 (2,6)	NA [NA; NA]	7/265 (2,6)	NA [NA; NA]	0,94 [0,33; 2,68]; 0,9070 0,99 [0,35; 2,78] 0,00 [-0,03; 0,03] 0,99 [0,34; 2,88]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	0/268 (0,0)	NA [NA; NA]	0/265 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. n. b. n. b. n. b.
<u>Hypertonie</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	21/268 (7,8)	NA [NA; NA]	19/265 (7,2)	NA [NA; NA]	1,07 [0,57; 2,00]; 0,8235 1,09 [0,60; 1,99] 0,01 [-0,04; 0,05] 1,11 [0,58; 2,13]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	9/268 (3,4)	NA [NA; NA]	6/265 (2,3)	NA [NA; NA]	1,55 [0,55; 4,37]; 0,4074 1,48 [0,54; 4,11] 0,01 [-0,02; 0,04] 1,52 [0,53; 4,33]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>Infektion</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	140/268 (52,2)	72,9 [53,4; 100,7]	146/265 (55,1)	68,0 [42,1; 88,1]	0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266 0,95 [0,81; 1,11] -0,03 [-0,11; 0,06] 0,89 [0,63; 1,25]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	12/268 (4,5)	NA [NA; NA]	16/265 (6,0)	NA [NA; NA]	0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075 0,74 [0,36; 1,54] -0,02 [-0,05; 0,02] 0,73 [0,33; 1,58]
<u>Kardiales Ereignis</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	22/268 (8,2)	NA [NA; NA]	15/265 (5,7)	NA [NA; NA]	1,46 [0,75; 2,81]; 0,2609 1,45 [0,77; 2,73] 0,03 [-0,02; 0,07] 1,50 [0,76; 2,96]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	7/268 (2,6)	NA [NA; NA]	3/265 (1,1)	NA [NA; NA]	2,14 [0,55; 8,31]; 0,2603 2,31 [0,60; 8,83] 0,01 [-0,01; 0,04] 2,45 [0,60; 9,90]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>Myelosuppression</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	126/268 (47,0)	142,1 [31,4; NA]	118/265 (44,5)	NA [59,6; NA]	1,17 [0,91; 1,51]; 0,2144 1,06 [0,88; 1,27] 0,02 [-0,06; 0,11] 1,10 [0,78; 1,55]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	47/268 (17,5)	NA [NA; NA]	56/265 (21,1)	NA [NA; NA]	0,85 [0,57; 1,25]; 0,4063 0,83 [0,59; 1,18] -0,04 [-0,10; 0,03] 0,79 [0,51; 1,22]
<u>Ödem</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	35/268 (13,1)	NA [NA; NA]	108/265 (40,8)	NA [NA; NA]	0,24 [0,16; 0,35]; < 0,0001 0,32 [0,23; 0,45] -0,28 [-0,35; -0,21] 0,21 [0,13; 0,32]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	3/268 (1,1)	NA [NA; NA]	2/265 (0,8)	NA [NA; NA]	1,43 [0,24; 8,57]; 0,6957 1,48 [0,25; 8,81] 0,00 [-0,01; 0,02] 1,50 [0,25; 8,91]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI]; p-Wert RR [95%-KI] ARD [95%-KI] OR [95%-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95%-KI]	
<u>Vaskuläres Ereignis</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE Safety-Population	15/268 (5,6)	NA [NA; NA]	6/265 (2,3)	NA [NA; NA]	2,55 [0,99; 6,58]; 0,0448 2,47 [0,97; 6,27] 0,03 [0,00; 0,07] 2,59 [0,99; 6,78]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE Safety-Population	6/268 (2,2)	NA [NA; NA]	1/265 (0,4)	NA [NA; NA]	6,66 [0,80; 55,51]; 0,0431 5,93 [0,72; 48,94] 0,02 [0,00; 0,04] 5,91 [0,72; 48,31]
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Das RR für den Erguss mit CTCAE-Grad ≥ 3 ist nicht signifikant (p = 0,3015).</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); n. b.: nicht berechenbar OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko.</p>					

Übersicht

Das Risiko für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE war unter Bosutinib jeweils signifikant höher als unter Imatinib. SUE traten im Bosutinib-Arm bei 26 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 18 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,02; 2,12]; $p = 0,0368$). Schwere UE traten unter Bosutinib bei 64 % und unter Imatinib bei 48 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 1,64 [1,30; 2,07]; $p < 0,0001$). Zum Therapieabbruch führten UE bei 19 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 11 % der Patienten im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,67 [1,06; 2,62]; $p = 0,0244$).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse, bei der progressassozierte Ereignisse einbezogen wurden, sind hiermit konsistent.

Häufige SUE

Eine Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm wiesen SUE in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Herzkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ und „Untersuchungen“ auf. Auf PT-Ebene zeigten sich keine SUE mit einer Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zeigte sich ausschließlich bei der SOC „Herzkrankungen“. Entsprechende Ereignisse traten bei 4 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei < 1 % der Patienten im Imatinib-Arm auf. Das Risiko für Herzkrankungen war somit unter Bosutinib signifikant höher (HR [95 %-KI]: 10,44 [1,33; 81,86]; $p = 0,0056$).

Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Eine Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm wiesen schwere UE in den SOC „Untersuchungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ auf. Darüber hinaus zeigten innerhalb der SOC „Untersuchungen“ die PT „Alaninaminotransferase erhöht“, „Lipase erhöht“, „Aspartataminotransferase erhöht“ und „Thrombozytenzahl vermindert“, innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ die PT „Neutropenie“ und „Thrombozytopenie“ sowie innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ der PT „Diarrhö“ eine Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm.

Signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen ergaben sich bei der SOC „Untersuchungen“, dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“, dem PT „Lipase erhöht“, dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“, dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“, dem PT „Thrombozytopenie“, der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und dem PT „Diarrhö“. Die beobachteten Unterschiede zeigen jeweils einen Nachteil von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Schwere UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 39 % der Patienten unter Bosutinib und bei 19 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,71; 3,35]; $p < 0,0001$). Schwere UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 15,10 [5,48; 41,65]; $p < 0,0001$). Schwere UE mit dem PT „Lipase erhöht“ traten bei 11 % der Patienten unter Bosutinib und bei 5 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; $p = 0,0100$). Schwere UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ traten bei 10 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 5,42 [2,08; 14,06]; $p = 0,0001$). Schwere UE mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ traten bei 6 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,09 [1,12; 8,51]; $p = 0,0215$).

Schwere UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ traten bei 9 % der Patienten unter Bosutinib und bei 4 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,24 [1,09; 4,57]; $p = 0,0233$).

Schwere UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 12 % der Patienten unter Bosutinib und bei 4 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,24 [1,59; 6,61]; $p = 0,0006$). Schwere UE mit dem PT „Diarrhö“ traten bei 8 % der Patienten unter Bosutinib und bei 1 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; $p < 0,0001$).

Häufige zum Therapieabbruch führende UE

Eine Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm wiesen zum Therapieabbruch führende UE ausschließlich in der SOC „Untersuchungen“ auf. Darüber hinaus zeigten innerhalb der SOC „Untersuchungen“ die PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“ eine Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen bestand bei der SOC „Untersuchungen“ und dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“. Das Risiko für diese beiden Ereignisse war unter Bosutinib jeweils signifikant höher als unter Imatinib.

Zum Therapieabbruch führende UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 9 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 3 % der Patienten im Imatinib-Arm auf (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,27; 6,38]; $p = 0,0076$). Zum Therapieabbruch führende UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 3 % der Patienten unter Bosutinib und bei 0 % der Patienten unter Imatinib auf (RR [95 %-KI]: 22,74 [1,35; 383,99]; $p = 0,0303$).

Häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)

Eine Inzidenz von ≥ 15 % wiesen UE in den SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Untersuchungen“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Augenerkrankungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Gefäßerkrankungen“ und „Psychiatrische

Erkrankungen“ auf. Darüber hinaus zeigten innerhalb der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ die „Diarrhö“, „Übelkeit“, „Abdominalschmerz“ und „Erbrechen“, innerhalb der SOC „Untersuchungen“ die PT „Alaninaminotransferase erhöht“, „Aspartataminotransferase erhöht“ und „Lipase erhöht“, innerhalb der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ die PT „Muskelspasmen“, „Myalgie“ und „Arthralgie“, innerhalb der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ der PT „Ausschlag“, innerhalb der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ der PT „Ermüdung“, innerhalb der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ die PT „Thrombozytopenie“, „Anämie“ und „Neutropenie“, innerhalb der SOC „Augenerkrankungen“ der PT „Periorbitalödem“ sowie innerhalb der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ der PT „Kopfschmerz“ eine Inzidenz $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm.

Ein signifikant höheres Risiko für UE bestand unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, dem PT „Diarrhö“, dem PT „Abdominalschmerz“, der SOC „Untersuchungen“, dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“, dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“, dem PT „Lipase erhöht“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, dem PT „Ausschlag“, dem PT „Thrombozytopenie“, dem PT „Kopfschmerz“ und der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“. Hinsichtlich des PT „Abdominalschmerz“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, des PT „Ausschlag“, des PT „Kopfschmerz“ und der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ wurden im Rahmen der schweren, schwerwiegenden und zum Studienabbruch führenden UE keine signifikanten Unterschiede beobachtet. Ein Nachteil für Bosutinib liegt ausschließlich bei den Analysen ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse vor. Die übrigen SOC und PT, bei denen sich ein signifikanter Unterschied ergab, wurden bereits im Rahmen der häufigen UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 betrachtet, so dass in Bezug auf die berichteten Effekte die resultierende Mehrfachberücksichtigung derselben Symptome bzw. Diagnosen zu beachten ist.

UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 83 % der Patienten unter Bosutinib und bei 65 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,57; 2,36]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Diarrhö“ traten bei 72 % der Patienten unter Bosutinib und bei 36 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,41 [2,66; 4,37]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Abdominalschmerz“ traten bei 19 % der Patienten unter Bosutinib und bei 8 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,70; 4,77]; $p < 0,0001$).

UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 63 % der Patienten unter Bosutinib und bei 52 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,44 [1,15; 1,81]; $p = 0,0013$). UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 32 % der Patienten unter Bosutinib und bei 5 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 6,92 [3,93; 12,19]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ traten bei 23 % der Patienten unter Bosutinib und bei 6 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,93 [2,30; 6,72]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Lipase erhöht“ traten bei 16 % der Patienten unter Bosutinib und bei 10 %

der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,76 [1,08; 2,87]; $p = 0,0204$). Der Effekt beim PT „Lipase erhöht“ wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten bei 51 % der Patienten unter Bosutinib und bei 39 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,20; 2,01]; $p = 0,0006$). UE mit dem PT „Ausschlag“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,12; 2,57]; $p = 0,0124$).

UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ traten bei 24 % der Patienten unter Bosutinib und bei 12 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,38 [1,55; 3,65]; $p < 0,0001$).

UE mit dem PT „Kopfschmerz“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,03; 2,36]; $p = 0,0362$). Dieser Effekt wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten bei 32 % der Patienten unter Bosutinib und bei 22 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,11; 2,16]; $p = 0,0095$). Dieser Effekt wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

Ein signifikant geringeres Risiko für UE bestand unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, dem PT „Muskelspasmen“, dem PT „Myalgie“, dem PT „Neutropenie“, der SOC „Augenerkrankungen“ und dem PT „Periorbitalödem“.

UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ traten bei 34 % der Patienten unter Bosutinib und bei 60 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,29; 0,49]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Muskelspasmen“ traten bei 4 % der Patienten unter Bosutinib und bei 28 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,06; 0,22]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Myalgie“ traten bei 4 % der Patienten unter Bosutinib und bei 17 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43]; $p < 0,0001$).

UE mit dem PT „Neutropenie“ traten bei 10 % der Patienten unter Bosutinib und bei 17 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,35; 0,92]; $p = 0,0191$). Dieser Effekt ist unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere

bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden, und das KI des HR nur geringfügig unterhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ traten bei 15 % der Patienten unter Bosutinib und bei 43 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Periorbitalödem“ traten bei 1 % der Patienten unter Bosutinib und bei 15% der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,24]; $p < 0,0001$).

UE von besonderem Interesse

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigten sich bei der Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, Ergüssen, Hämorrhagien, Hypersensitivitäten, Hypertonien, Infektionen, kardialen Ereignissen und Myelosuppressionen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Behandlungsoptionen.

In Bezug auf Ausschläge zeigte sich bei Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 1,70 [1,24; 2,32]; $p = 0,0009$); entsprechende Ereignisse traten bei 37 % der Patienten unter Bosutinib und bei 24 % der Patienten unter Imatinib auf. Bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,21; 2,97]; $p = 0,7332$); entsprechende Ereignisse traten bei 1 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf.

In Bezug auf Beeinträchtigungen der Leberfunktion zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 42 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,68 [2,53; 5,33]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, die entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, lag im Bosutinib-Arm bei 26 % und im Imatinib-Arm bei 4 % (HR [95 %-KI]: 7,01 [3,71; 13,25]; $p < 0,0001$).

In Bezug auf gastrointestinale Ereignisse zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 78 % der Patienten unter Bosutinib und bei 56 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,72; 2,64]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, die entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, lag im Bosutinib-Arm bei 8 % und im Imatinib-Arm bei 1 % (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; $p < 0,0001$).

In Bezug auf Ödeme zeigte sich bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads unter Bosutinib ein signifikant geringeres Risiko als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,16; 0,35]; $p < 0,0001$). Entsprechende Ereignisse traten bei 13 % der Patienten unter Bosutinib und bei 41 % der Patienten unter Imatinib auf. Bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,43 [0,24; 8,57]; $p = 0,6957$). Entsprechende Ereignisse traten in beiden Studienarmen etwa bei 1 % der Patienten auf.

In Bezug auf vaskuläre Ereignisse zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 6 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,55 [0,99; 6,58]; $p = 0,0448$). Entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 2 % der Patienten unter Bosutinib und bei < 1 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 6,66 [0,80; 55,51]; $p = 0,0431$). Trotz des jeweils signifikanten Log-Rank-Tests, wird der beobachtete Effekt bei den vaskulären Ereignissen, sowohl in Bezug auf Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads als auch in Bezug auf Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , basierend auf der Tatsache, dass das Konfidenzintervall des Hazard Ratios jeweils die 1 umfasst, nicht als fazitrelevant betrachtet.

Kaplan-Meier-Plots der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten werden der Übersichtlichkeit halber für alle betrachteten UE in Anhang 4-G dargestellt.

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

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten. Die Überwachung der Patienten auf unerwünschte Ereignisse stellt im klinischen Alltag in Deutschland einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Betreuung und Therapiesteuerung dar. Aufgrund der standardisierten und objektiven Erfassbarkeit der unerwünschten Ereignisse ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Interaktionstests werden für alle maßgeblichen Auswertungen der eingeschlossenen Endpunkte betrachtet.

Die berücksichtigten Subgruppenfaktoren umfassen Alter, Geschlecht, geographische Region und Sokal-Score (vgl. Abschnitt 4.2.5.5). Der für die Kategorisierung des Merkmals Alter gewählte Trennpunkt entspricht mit 65 Jahren einem in klinischen Studien häufig verwendeten Wert, der als sinnvoll erachtet wird, um Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten zu untersuchen. Die Gruppierung der Länder zu geographischen Regionen entspricht der präspezifizierten Gruppierung, die für die Stratifizierung nach Region im Protokoll der Studie BFORE festgelegt. Die für die Kategorisierung des Merkmals Sokal-Score anhand der gewählten Trennpunkte 0,8 und 1,2 ist ebenfalls mit den im Studienprotokoll präspezifizierten Strata konsistent. Traten bei einem Endpunkt in keiner Subgruppe ≥ 10 Ereignisse summiert über beide Behandlungsarme auf, so wird der Interaktionstest nicht herangezogen.

Grundsätzlich ist zu berücksichtigen, dass bei einem Signifikanzniveau von 0,05 in statistischer Hinsicht bei 5 % durchgeführter Interaktionstests rein zufällig ein signifikantes Ergebnis zu erwarten ist, ohne dass tatsächlich eine Effektmodifikation vorliegt. Im vorliegenden Abschnitt werden insgesamt die p-Werte aus 319 Interaktionstests durchgeführt, von denen 15 Tests (knapp 5 %) ein signifikantes Ergebnis aufweisen. Vor diesem Hintergrund sollte den Ergebnissen ohne das Vorliegen einer medizinischen Rationale keine Fazitrelevanz beigemessen werden.

Nachfolgend werden zunächst die p-Werte für alle Interaktionstests präsentiert. Anschließend werden die identifizierten Effektmodifikationen ($p < 0,05$) für jeden Endpunkt anhand von separaten Ergebnissen pro Subgruppe angezeigt und diskutiert.

Tabelle 4-59: Ergebnisse der Interaktionstests aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Studie BFORE			
	Merkmal Alter	Merkmal Geschlecht	Merkmal Region	Merkmal Sokal-Score
OS				
OS	p = 0,9898	NA	NA	NA
Ansprechen				
Zeit bis zum MMR	p = 0,4540	p = 0,0650	p = 0,8715	p = 0,8652
MMR nach 24 Monaten	p = 0,7553	p = 0,1379	p = 0,7984	p = 0,3752
Zeit bis zum MR ⁴	p = 0,1499	p = 0,1021	p = 0,3145	p = 0,4484
MR ⁴ nach 24 Monaten	p = 0,4794	p = 0,1902	p = 0,1904	p = 0,7729
Zeit bis zum MR ^{4,5}	p = 0,3650	p = 0,3515	p = 0,1480	p = 0,3194
MR ^{4,5} nach 24 Monaten	p = 0,2387	p = 0,2501	p = 0,2491	p = 0,7847
Transformation in die AP/ BK				
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK	p < 0,0001	NA	NA	NA
EFS				
EFS	p = 0,5521	p = 0,4136	p = 0,6450	p = 0,7656
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS				
EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	p = 0,8024	p = 0,5976	p = 0,5805	p = 0,6296
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu				
FACT PWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	p = 0,8698	p = 0,5494	p = 0,7506	p = 0,1188
FACT SWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	p = 0,2418	p = 0,2289	p = 0,4779	p = 0,8118
FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	p = 0,9412	p = 0,6978	p = 0,6649	p = 0,0194
FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte	p = 0,1724	p = 0,0138	p = 0,5979	p = 0,4543
FACT LeuS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 4 Punkte	p = 0,1031	p = 0,5928	p = 0,3762	p = 0,3314
FACT-G-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 3 Punkte	p = 0,7682	p = 0,3182	p = 0,6259	p = 0,1605
FACT-Leu-Gesamtscore: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 6 Punkte	p = 0,4266	p = 0,4273	p = 0,6661	p = 0,1323

Endpunkt	Studie BFORE			
	Merkmal Alter	Merkmal Geschlecht	Merkmal Region	Merkmal Sokal-Score
FACT-Leu-TOI: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 5 Punkte	p = 0,4365	p = 0,2745	p = 0,3822	p = 0,5739
SUE				
Jegliches SUE	p = 0,9924	p = 0,1479	p = 0,7882	p = 0,3814
<u>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>				
– Jeglicher PT ^a	NA	NA	p = 1,0000	NA
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,7102	p = 0,7510	p = 0,9465	NA
<u>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>				
– Jeglicher PT ^a	NA	NA	NA	NA
<u>SOC: Herzerkrankungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	NA	NA	NA	NA
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,5736	p = 0,8439	p = 0,7232	p = 0,6604
<u>SOC: Untersuchungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	NA	NA	NA	NA
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)				
Jegliches schwere UE	p = 0,0462	p = 0,0582	p = 0,1853	p = 0,6930
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,5227	p = 0,1024	p = 0,4253	p = 0,0339
– PT: Neutropenie	p = 0,9612	p = 0,2130	p = 0,4929	p = 0,6513
– PT: Thrombozytopenie	p = 0,5328	p = 0,3475	p = 0,2882	p = 0,5940
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,9824	p = 0,4480	p = 0,9414	p = 0,8603
– PT: Diarrhö	p = 0,9894	p = 0,6764	p = 0,5759	p = 0,9819
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,8828	p = 0,2121	p = 0,7209	p = 0,7108
<u>SOC: Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,4935	p = 0,7713	p = 0,5433	p = 0,5772

Endpunkt	Studie BFORE			
	Merkmal Alter	Merkmal Geschlecht	Merkmal Region	Merkmal Sokal-Score
<u>SOC: Untersuchungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,1824	p = 0,4482	p = 0,2860	p = 0,6574
– PT: Alaninaminotransferase erhöht	p = 0,9387	p = 0,7976	p = 0,5303	p = 0,9987
– PT: Aspartataminotransferase erhöht	p = 0,9859	p = 0,4878	p = 0,0610	p = 0,4569
– PT: Lipase erhöht	p = 0,5480	p = 0,8638	p = 0,9771	p = 0,5873
– PT: Thrombozytenzahl vermindert	p = 0,2337	p = 0,9776	NA	NA
Zum Therapieabbruch führende UE				
Jegliche zum Therapieabbruch führende UE	p = 0,4469	p = 0,8202	p = 0,8161	p = 0,9410
<u>SOC: Untersuchungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,7706	p = 0,5637	p = 0,7271	p = 0,9758
– PT: Alaninaminotransferase erhöht	NA	NA	NA	NA
– PT: Aspartataminotransferase erhöht	NA	NA	NA	NA
UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)				
<u>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,4790	p = 0,9084	p = 0,0024	p = 0,8736
– PT: Ermüdung	p = 0,2477	p = 0,0069	p = 0,0979	p = 0,4519
<u>SOC: Augenerkrankungen</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,7170	p = 0,3057	p = 0,4212	p = 0,1455
– PT: Periorbitalödem	p = 0,9857	p = 0,5435	p = 0,6754	p = 0,8440
<u>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,9118	p = 0,7170	p = 0,2572	p = 0,9064
<u>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,6205	p = 0,4743	p = 0,5747	p = 0,9545
<u>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>				
– PT: Ausschlag	p = 0,1618	p = 0,1824	p = 0,5320	p = 0,8311
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>				
– Jeglicher PT ^a	p = 0,7654	p = 0,0452	p = 0,8820	p = 0,0215
– PT: Anämie	p = 0,7720	p = 0,2172	p = 0,3611	p = 0,1245
– PT: Neutropenie	p = 0,8473	p = 0,4799	p = 0,2428	p = 0,1490
– PT: Thrombozytopenie	p = 0,8286	p = 0,9767	p = 0,4623	p = 0,4415

Endpunkt	Studie BFORE			
	Merkmal Alter	Merkmal Geschlecht	Merkmal Region	Merkmal Sokal-Score
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,7646	p = 0,7806	p = 0,0866	p = 0,9025
- PT: Abdominalschmerz	p = 0,2510	p = 0,2849	p = 0,1703	p = 0,9773
- PT: Diarrhö	p = 0,3348	p = 0,9192	p = 0,0611	p = 0,9623
- PT: Erbrechen	p = 0,6799	p = 0,6139	p = 0,1840	p = 0,0006
- PT: Übelkeit	p = 0,4802	p = 0,5818	p = 0,0128	p = 0,4628
<u>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,7776	p = 0,3381	p = 0,0225	p = 0,6880
- PT: Kopfschmerz	p = 0,2376	p = 0,5180	p = 0,2297	p = 0,9344
<u>SOC: Gefäßerkrankungen</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,1979	p = 0,1345	p = 0,4356	p = 0,4519
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,4015	p = 0,1200	p = 0,0352	p = 0,4508
<u>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,9287	p = 0,4998	p = 0,6474	p = 0,6757
<u>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,3109	p = 0,3443	p = 0,0541	p = 0,0984
- PT: Arthralgie	p = 0,8605	p = 0,6494	p = 0,7049	p = 0,9190
- PT: Muskelspasmen	p = 0,5995	p = 0,1248	p = 0,9952	p = 0,5404
- PT: Myalgie	p = 0,7938	p = 0,2923	p = 0,9765	p = 0,9973
<u>SOC: Stoffwechsel und Ernährungsstörungen</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,1885	p = 0,6113	p = 0,1813	p = 0,6059
<u>SOC: Untersuchungen</u>				
- Jeglicher PT ^a	p = 0,0765	p = 0,6030	p = 0,7426	p = 0,5607
- PT: Alaninaminotransferase erhöht	p = 0,5173	p = 0,5214	p = 0,6529	p = 0,9669
- PT: Aspartataminotransferase erhöht	p = 0,9343	p = 0,5182	p = 0,1077	p = 0,6688
- PT: Lipase erhöht	p = 0,4956	p = 0,3133	p = 0,9383	p = 0,2259
UE von besonderem Interesse				
<u>Ausschlag</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,3750	p = 0,3382	p = 0,7960	p = 0,4258
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA
<u>Beeinträchtigung der Leberfunktion</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,4649	p = 0,1634	p = 0,8631	p = 0,7912
- CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,2742	p = 0,8682	p = 0,4451	p = 0,4506

Endpunkt	Studie BFORE			
	Merkmal Alter	Merkmal Geschlecht	Merkmal Region	Merkmal Sokal-Score
<u>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,4082	p = 0,7461	p = 0,1488	p = 0,8739
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA
<u>Erguss</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	NA	NA	p = 0,9999	NA
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA
<u>Gastrointestinales Ereignis</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,7017	p = 0,7325	p = 0,0048	p = 0,9457
- CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,9894	p = 0,6764	p = 0,5759	p = 0,9819
<u>Hämorrhagie</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,0645	p = 0,8094	p = 0,6019	p = 0,2624
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA
<u>Hypersensitivität</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	NA	NA	p = 1,0000	NA
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA
<u>Hypertonie</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,1843	p = 0,1294	p = 0,3611	p = 0,4510
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	p = 0,9999	NA
<u>Infektion</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,4015	p = 0,1200	p = 0,0352	p = 0,4508
- CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,8828	p = 0,2121	p = 0,7209	p = 0,7108
<u>Kardiales Ereignis</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,2204	p = 0,2685	p = 0,3917	p = 0,9522
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA
<u>Myelosuppression</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,8647	p = 0,0294	p = 0,8792	p = 0,0939
- CTCAE-Grad ≥ 3	p = 0,1270	p = 0,1535	p = 0,4663	p = 0,2410
<u>Ödem</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,8574	p = 0,1096	p = 0,9872	p = 0,6381
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA
<u>Vaskuläres Ereignis</u>				
- Jeglicher CTCAE-Grad	p = 0,6515	p = 0,4192	p = 0,9780	p = 0,9998
- CTCAE-Grad ≥ 3	NA	NA	NA	NA

Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).

a: Analyse auf SOC-Ebene.

Die Analysen für das OS, das Ansprechen, das EFS, die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK, den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu beruhen auf der mITT-Population; die Analysen für die UE beruhen auf der Safety-Population.

AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden

Endpunkt	Studie BFORE			
	Merkmal Alter	Merkmal Geschlecht	Merkmal Region	Merkmal Sokal-Score
(Functional Well-being); LeuS: leukämiespezifische Skala; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); MR ⁴ /MR ^{4,5} : tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); NA: nicht zutreffend (bei < 10 Ereignisse in allen Subgruppen wird der p-Wert nicht betrachtet); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse; SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse.				

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben (OS) – RCT

Für das OS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

4.3.1.3.2.2 Ansprechen – RCT

Für das Ansprechen wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

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

Für die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK wurde eine Effektmodifikation durch Alter identifiziert ($p < 0,0001$).

Bei den jüngeren Patienten war der Anteil mit einer Transformation in die AP/ BK während der Studie nahezu gleich (jeweils 3 %), wohingegen der Anteil bei den älteren Patienten unter Bosutinib bei 0 % und unter Imatinib bei 5 % lag.

Vor dem Hintergrund des Umstands, dass der Endpunkt Transformation in die AP/ BK beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif war und nur eine sehr geringe Anzahl an Ereignissen auftrat, wird der identifizierten Effektmodifikation keine Bedeutung beigemessen, so dass sie im Weiteren keine Berücksichtigung mehr findet.

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

Tabelle 4-60: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Subgruppen- faktor (p-Wert)	Ausprägung	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
			N	n (%)	N	n (%)	
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK (unter Berücksichtigung der konkurrierenden Ereignisse Therapieabbruch und Tod)							
BFORE mITT-Population	Alter (p < 0,0001)	< 65 Jahre	198	6 (3,0)	199	5 (2,5)	1,21 [0,37; 3,96] 0,7481
		≥ 65 Jahre	48	0	42	2 (4,8)	n. b.
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).							
AP: akzelerierte Phase, BK: Blastenkrise; HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; n. b.: nicht berechenbar.							

4.3.1.3.2.4 Ereignisfreies Überleben (EFS) – RCT

Für das EFS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

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

Für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu) – RCT

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu wurde in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um die jeweilige MID für die Subskala EWB eine Effektmodifikation durch den Sokal-Score ($p = 0,0194$) und für die Subskala FWB eine Effektmodifikation durch das Geschlecht ($p = 0,0138$) festgestellt.

Bei Betrachtung der Subgruppen nach Sokal-Score für den FACT EWB zeigte sich bei Patienten mit hohem und mittleren Risiko ein numerisch positiver jedoch statistisch nicht signifikanter Behandlungseffekt zugunsten der Behandlung mit Bosutinib. Bei Patienten mit geringem Risiko bestand ein signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI]: 1,54 [1,00; 2,40]; $p = 0,0494$). Da das Konfidenzintervall die 1 umschließt, weist die Effektmodifikation keine Fazitrelevanz auf. Vor dem Hintergrund, dass eine Effektmodifikation durch den Sokal-Score nur bei einer der Subskalen auftrat, ist zudem in Betracht zu ziehen, dass es sich um einen zufälligen Effekt handelt. Im Weiteren wird diese Effektmodifikation daher nicht mehr berücksichtigt.

Bei Betrachtung der Subgruppen nach Geschlecht für den FACT FWB zeigte sich bei weiblichen Patientinnen ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,04; 2,08]; $p < 0,0263$). Bei männlichen Patienten liegt kein statistisch signifikanter Behandlungseffekt vor. Da eine Effektmodifikation durch Geschlecht nur bei einer der Subskalen auftrat, ist in Betracht zu ziehen, dass es sich um einen zufälligen Effekt handelt. Im Weiteren wird diese Effektmodifikation daher nicht mehr berücksichtigt.

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

Tabelle 4-61: Subgruppenergebnisse für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population	Subgruppenfaktor (p-Wert)	Ausprägung	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
			N	n (%)	N	n (%)	
FACT EWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte							
BFORE mITT-Population	Sokal-Score (p = 0,0194)	> 1,2 (hohes Risiko)	51	22 (43,1)	51	31 (60,8)	0,61 [0,35; 1,06] 0,0755
		0,8-1,2 (mittleres Risiko)	101	52 (51,5)	95	54 (56,8)	0,80 [0,55; 1,17] 0,2509
		< 0,8 (geringes Risiko)	94	48 (51,1)	95	34 (35,8)	1,54 [1,00; 2,40] 0,0494
FACT FWB: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 2 Punkte							
BFORE mITT-Population	Geschlecht (p = 0,0138)	Weiblich	104	72 (69,2)	106	60 (56,6)	1,47 [1,04; 2,08] 0,0263
		Männlich	142	76 (53,5)	135	77 (57,0)	0,80 [0,58; 1,10] 0,1773
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017). EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT: Functional Assessment of Cancer Therapy; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); HR: Hazard Ratio, KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population.							

4.3.1.3.2.7 Unerwünschte Ereignisse (UE) – RCT

SUE

In Bezug auf SUE wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

In Bezug auf die Zeit bis zum ersten schweren UE (ohne Einschränkung auf bestimmte SOC und PT) wurde eine Effektmodifikation durch Alter ($p = 0,0462$) und darüber hinaus in Bezug auf die Zeit bis zum ersten schweren UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ eine Effektmodifikation durch Sokal-Score ($p = 0,0339$) identifiziert.

Bei schweren UE zeigte sich in der Subgruppe der jüngeren Patienten ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI]: 1,45 [1,12; 1,87]; $p = 0,0044$). Für die Subgruppe der älteren Patienten ≥ 65 Jahre besteht ebenfalls ein statistisch signifikanter und stärker ausgeprägter Behandlungseffekt zuungunsten der Behandlung mit Bosutinib (HR [95 %-KI]: 2,65 [1,53; 4,59]; $p = 0,0003$).

Bei den schweren UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zeigte sich für die Subgruppe mit einem Sokal-Score $> 1,2$ und für die Subgruppe mit Sokal-Score von 0,8-1,2 jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,58; 2,80]; $p = 0,5526$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,97 [0,50; 1,87]; $p = 0,9290$). Für die Subgruppe mit Sokal-Score von $< 0,8$ ergab sich dagegen unter Bosutinib ein signifikant geringeres Risiko für entsprechende Ereignisse als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 0,30 [0,13; 0,71]; $p = 0,0034$).

In Anbetracht einer fehlenden medizinischen Rationale für die beschriebenen Effektmodifikationen, muss in Betracht gezogen werden, dass es sich bei den signifikanten Interaktionstests um zufällige Ergebnisse handelt. Vor dem Hintergrund ihrer so bedingten geringen Aussagesicherheit werden die Effektmodifikationen daher im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

Zum Therapieabbruch führende UE

In Bezug auf zum Therapieabbruch führende UE wurden keine Effektmodifikationen identifiziert.

UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)

In Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ wurde eine Effektmodifikation durch Region ($p = 0,0024$) festgestellt. Darüber hinaus wurde eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p = 0,0069$) in Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ identifiziert. Es wurden Effektmodifikationen in Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ durch Geschlecht ($p = 0,0452$) und Sokal-Score ($p = 0,0215$) identifiziert. Weitere Effektmodifikationen wurden in Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ durch Sokal-Score ($p = 0,0006$) sowie in Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ durch Region ($p = 0,0128$).

identifiziert. In Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ wurde eine Effektmodifikation durch Region ($p = 0,0225$) festgestellt, ebenso wie in Bezug auf die Zeit bis zum ersten UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ ($p = 0,0352$).

Bei den UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ lag in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 ein signifikanter Behandlungseffekt zugunsten von Bosutinib vor (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,20; 0,87]; $p = 0,0164$). In den Subgruppen der Patienten aus Region 1 und Region 3 zeigte sich dagegen jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95 %-KI]: 1,26 [0,95; 1,67]; $p = 0,1056$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,51 [0,46; 1,25]; $p = 0,0518$).

Bei den UE mit dem PT „Ermüdung“ zeigte sich in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 2,20 [1,21; 3,99]; $p = 0,0081$). In der Subgruppe der männlichen Patienten bestand dagegen kein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,46; 1,25]; $p = 0,2701$).

Bei den UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ zeigte sich weder in der Subgruppe der männlichen Patienten noch in der Subgruppe der weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,32 [0,92; 1,90]; $p = 0,1376$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,78 [0,54; 1,13]; $p = 0,1882$). Ein signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten von Bosutinib wurde hier in der Subgruppe der Patienten mit einem Sokal-Score von $> 1,2$ festgestellt (HR [95 %-KI]: 2,10 [1,23; 3,60]; $p = 0,0058$). In der Subgruppe mit einem Sokal-Score von 0,8-1,2 und in der Subgruppe mit einem Sokal-Score von $< 0,8$ zeigte sich dagegen jeweils kein signifikanter Behandlungsunterschied (HR [95 %-KI]: 0,94 [0,62; 1,42]; $p = 0,7715$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,78 [0,51; 1,21]; $p = 0,2713$).

Bei den UE mit dem PT „Erbrechen“ zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $> 1,2$ ein signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 4,93 [1,66; 14,67]; $p = 0,0015$). In der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score 0,8-1,2 ergab sich dagegen unter Bosutinib ein signifikant geringeres Risiko für entsprechende Ereignisse als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 0,41 [0,20; 0,84]; $p = 0,0114$). In der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $< 0,8$ zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,27 [0,69; 2,35]; $p = 0,4478$).

Bei den UE mit dem PT „Übelkeit“ zeigte sich weder in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 noch in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR [95 %-KI]: 0,98 [0,72; 1,33]; $p = 0,8853$ bzw. HR [95 %-KI]: 1,64 [0,68; 3,96]; $p = 0,2652$). In der Subgruppe der Patienten aus Region 3 ergab sich dagegen ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 0,25 [0,09; 0,68]; $p = 0,0036$).

Bei den UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ zeigte sich in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 1,51 [1,06; 2,16]; $p = 0,0212$). In Region 2 und Region 3 war dagegen jeweils kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zu beobachten (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,32; 1,67]; $p = 0,4558$ bzw. HR [95 %-KI]: 0,53 [0,25; 1,13]; $p = 0,0953$).

Bei den UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigte sich in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 sowie in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,66; 1,18]; $p = 0,4031$ bzw. HR [95 %-KI]: 1,45 [0,88; 2,38]; $p = 0,1443$). In der Subgruppe der Patienten aus Region 3 ergab sich dagegen unter Bosutinib ein signifikant geringeres Risiko für entsprechende Ereignisse als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,97]; $p = 0,0353$).

In Ermangelung sowohl einer medizinischen Rationale als auch eines konsistenten Musters in Bezug auf die beschriebenen Effektmodifikationen, muss in Betracht gezogen werden, dass es sich bei den signifikanten Interaktionstests um zufällige Ergebnisse handelt. Vor dem Hintergrund ihrer so bedingten geringen Aussagesicherheit werden die Effektmodifikationen daher im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

UE von besonderem Interesse

In Bezug auf die Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis jeglichen CTCAE-Grads wurde eine Effektmodifikation durch Region ($p = 0,0048$) identifiziert. Des Weiteren wurde ebenfalls eine Effektmodifikation durch Region ($p = 0,0352$) in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Infektion jeglichen CTCAE-Grads festgestellt sowie eine Effektmodifikation durch Geschlecht ($p = 0,0294$) in Bezug auf die Zeit bis zur ersten Myelosuppression jeglichen CTCAE-Grads.

Bei den gastrointestinalen Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads zeigt sich sowohl in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 also auch in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt zuungunsten von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 1,98 [1,54; 2,55]; $p < 0,0001$ bzw. HR [95 %-KI]: 4,98 [2,63; 9,45]; $p < 0,0001$). In der Subgruppe der Patienten aus Region 3 zeigte sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 1,30 [0,75; 2,26]; $p = 0,3464$).

Bei den Infektionen jeglichen CTCAE-Grads zeigte sich weder in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 noch in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 ein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95 %-KI]: 0,88 [0,66; 1,18]; $p = 0,4031$ bzw. HR [95 %-KI]: 1,45 [0,88; 2,38]; $p = 0,1443$). Allerdings wurde ein signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten von Bosutinib in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,52 [0,28; 0,97]; $p = 0,0353$).

Bei den Myelosuppressionen jeglichen CTCAE-Grads zeigte sich in der Subgruppe der männlichen Patienten ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen zuungunsten

von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,04; 2,08]; $p = 0,0290$). In der Subgruppe der weiblichen Patienten zeigte sich kein signifikanter Behandlungseffekt (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,58; 1,22]; $p = 0,3610$).

In Ermangelung sowohl einer medizinischen Rationale als auch eines konsistenten Musters in Bezug auf die beschriebenen Effektmodifikationen, muss in Betracht gezogen werden, dass es sich bei den signifikanten Interaktionstests um zufällige Ergebnisse handelt. Vor dem Hintergrund ihrer so bedingten geringen Aussagesicherheit werden die Effektmodifikationen daher im Weiteren nicht mehr berücksichtigt.

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

Tabelle 4-62: Subgruppenergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von CTCAE-Grad ≥ 3)

Studie Population	Subgruppenfaktor (p-Wert)	Ausprägung	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
			N	n (%)	N	n (%)	
Jegliches schwere UE							
BFORE Safety-Population	Alter (p = 0,0462)	< 65 Jahre	215	132 (61,4)	219	106 (48,4)	1,45 [1,12; 1,87] 0,0044
		≥ 65 Jahre	53	40 (75,5)	46	20 (43,5)	2,65 [1,53; 4,59] 0,0003
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>							
Jeglicher PT^a							
BFORE Safety-Population	Sokal-Score (p = 0,0339)	> 1,2 (hohes Risiko)	53	14 (26,4)	52	11 (21,2)	1,27 [0,58; 2,80] 0,5526
		0,8-1,2 (mittleres Risiko)	110	18 (16,4)	107	18 (16,8)	0,97 [0,50; 1,87] 0,9290
		< 0,8 (geringes Risiko)	105	7 (6,7)	106	22 (20,8)	0,30 [0,13; 0,71] 0,0034
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017). a: Analyse auf SOC-Ebene. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); UE: unerwünschtes Ereignis.							

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

Tabelle 4-63: Subgruppenergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)

Studie Population	Subgruppen- faktor (p-Wert)	Ausprägung	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI] p-Wert
			N	n (%)	N	n (%)	
<u>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>							
Jeglicher PT^a							
BFORE Safety-Population	Region (p = 0,0024)	Region 1	152	105 (69,1)	151	91 (60,3)	1,26 [0,95; 1,67] 0,1056
		Region 2	77	10 (13,0)	76	22 (28,9)	0,41 [0,20; 0,87] 0,0164
		Region 3	39	13 (33,3)	38	21 (55,3)	0,51 [0,26; 1,02] 0,0518
PT: Ermüdung							
BFORE Safety-Population	Geschlecht (p = 0,0069)	Weiblich	112	33 (29,5)	112	16 (14,3)	2,20 [1,21; 3,99] 0,0081
		Männlich	156	27 (17,3)	153	34 (22,2)	0,75 [0,46; 1,25] 0,2701
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>							
Jeglicher PT^a							
BFORE Safety-Population	Geschlecht (p = 0,0452)	Weiblich	112	51 (45,5)	112	62 (55,4)	0,78 [0,54; 1,13] 0,1882
		Männlich	156	64 (41,0)	153	53 (34,6)	1,32 [0,92; 1,90] 0,1376
	Sokal-Score (p = 0,0215)	> 1,2 (hohes Risiko)	53	34 (64,2)	52	22 (42,3)	2,10 [1,23; 3,60] 0,0058
		0,8-1,2 (mittleres Risiko)	110	44 (40,0)	107	47 (43,9)	0,94 [0,62; 1,42] 0,7715

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

Studie Population	Subgruppen- faktor (p-Wert)	Ausprägung	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI] p-Wert
			N	n (%)	N	n (%)	
		< 0,8 (geringes Risiko)	105	37 (35,2)	106	46 (43,4)	0,78 [0,51; 1,21] 0,2713
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>							
PT: Erbrechen							
BFORE Safety-Population	Sokal-Score (p = 0,0006)	> 1,2 (hohes Risiko)	53	17 (32,1)	52	4 (7,7)	4,93 [1,66; 14,67] 0,0015
		0,8-1,2 (mittleres Risiko)	110	11 (10,0)	107	24 (22,4)	0,41 [0,20; 0,84] 0,0114
		< 0,8 (geringes Risiko)	105	22 (21,0)	106	19 (17,9)	1,27 [0,69; 2,35] 0,4478
PT: Übelkeit							
BFORE Safety-Population	Region (p = 0,0128)	Region 1	152	80 (52,6)	151	82 (54,3)	0,98 [0,72; 1,33] 0,8853
		Region 2	77	13 (16,9)	76	8 (10,5)	1,64 [0,68; 3,96] 0,2652
		Region 3	39	5 (12,8)	38	16 (42,1)	0,25 [0,09; 0,68] 0,0036
<u>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</u>							
Jeglicher PT^a							
BFORE Safety-Population	Region (p = 0,0225)	Region 1	152	72 (47,4)	151	53 (35,1)	1,51 [1,06; 2,16] 0,0212
		Region 2	77	10 (13,0)	76	13 (17,1)	0,73 [0,32; 1,67] 0,4558
		Region 3	39	11 (28,2)	38	18 (47,4)	0,53 [0,25; 1,13] 0,0953

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

Studie Population	Subgruppen- faktor (p-Wert)	Ausprägung	Bosutinib		Imatinib		HR [95%-KI] p-Wert
			N	n (%)	N	n (%)	
<i>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>							
Jeglicher PT^a							
BFORE Safety-Population	Region (p = 0,0352)	Region 1	152	87 (57,2)	151	93 (61,6)	0,88 [0,66; 1,18] 0,4031
		Region 2	77	36 (46,8)	76	27 (35,5)	1,45 [0,88; 2,38] 0,1443
		Region 3	39	17 (43,6)	38	26 (68,4)	0,52 [0,28; 0,97] 0,0353
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017). a: Analyse auf SOC-Ebene. HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).							

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

Tabelle 4-64: Subgruppenergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von besonderem Interesse)

Studie Population	Subgruppenfaktor (p-Wert)	Ausprägung	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI] p-Wert
<u>Gastrointestinales Ereignis</u>							
Jeglicher CTCAE-Grad							
BFORE Safety-Population	Region (p = 0,0048)	Region 1	152	136 (89,5)	151	113 (74,8)	1,98 [1,54; 2,55] < 0,0001
		Region 2	77	44 (57,1)	76	12 (15,8)	4,98 [2,63; 9,45] < 0,0001
		Region 3	39	28 (71,8)	38	23 (60,5)	1,30 [0,75; 2,26] 0,3464
<u>Infektion</u>							
Jeglicher CTCAE-Grad							
BFORE Safety-Population	Region (p = 0,0352)	Region 1	152	87 (57,2)	151	93 (61,6)	0,88 [0,66; 1,18] 0,4031
		Region 2	77	36 (46,8)	76	27 (35,5)	1,45 [0,88; 2,38] 0,1443
		Region 3	39	17 (43,6)	38	26 (68,4)	0,52 [0,28; 0,97] 0,0353
<u>Myelosuppression</u>							
Jeglicher CTCAE-Grad							
BFORE Safety-Population	Geschlecht (p = 0,0294)	Weiblich	112	52 (46,4)	112	62 (55,4)	0,84 [0,58; 1,22] 0,3610
		Männlich	156	74 (47,4)	153	56 (36,6)	1,47 [1,04; 2,08] 0,0290
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).							
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall.							

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Die Ergebnisse für diese Nutzenbewertung beruhen auf der randomisierten, kontrollierten, unverblindeten Phase-III-Überlegenheitsstudie BFORE, in der Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP untersucht wurde. Es wurden 268 Patienten zu einer Behandlung mit Bosutinib und 268 Patienten zu einer Behandlung mit Imatinib randomisiert (ITT-Population). Die UE werden auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Dosis Bosutinib (268 Patienten) bzw. Imatinib (265 Patienten) erhielten, bewertet. Für alle anderen Endpunkte wird in erster Linie die etwas kleinere, als primäre Analysepopulation definierte mITT-Population (246 Patienten im Bosutinib-Arm; 241 Patienten im Imatinib-Arm) betrachtet, welche alle randomisierten Studienteilnehmer mit positivem Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen *BCR-ABL*-Transkripten (b2a2- und/oder b3a2) umfasst und somit der Zielpopulation von Bosutinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Behandlung neu diagnostizierter Ph⁺ CML entspricht.

Die Studie BFORE ist eine laufende Studie mit geplantem Studienende im Jahr 2020. Die im vorliegenden Dossier präsentierten Ergebnisse der Studie BFORE beruhen auf dem aktuellsten verfügbaren Datenschnitt vom 12.07.2017. Die mediane Behandlungsdauer in der mITT-Population belief sich zu diesem Zeitpunkt auf 96 Wochen im Bosutinib-Arm und auf 93 Wochen im Imatinib-Arm.

MORTALITÄT

Gesamtüberleben (OS)

Die Daten zum OS waren beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif, so dass noch keine belastbaren Aussagen zur Mortalität getroffen werden können.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Insgesamt verstarben im Bosutinib-Arm 3 Patienten (1 %) und im Imatinib-Arm 9 Patienten (4 %). Tendenziell liegt ein Überlebensvorteil für die Patienten im Bosutinib-Arm im Vergleich zu den Patienten im Imatinib-Arm vor (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,09; 1,23]; p = 0,0828).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse in der ITT-Population sind hiermit konsistent.

MORBIDITÄT

Ansprechen

Gutes molekulares Ansprechen (MMR)

Zeit bis zum Ansprechen

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum MMR ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,08; 1,66]; $p = 0,0072$). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MMR erreichten (70 %), wiesen dieses im Median nach 25 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MMR erreichten (61 %), wiesen dieses im Median nach 39 Wochen auf.

Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population zeigten sich konsistente Ergebnisse.

Responder-Analysen

Nach 24 Monaten war der Anteil der Patienten in der mITT-Population, die ein MMR erreichten, im Bosutinib-Arm mit 62 % signifikant höher als im Imatinib-Arm mit 53 % (OR [95 %-KI]: 1,44 [1,00; 2,06]; $p = 0,0495$).

Beim MMR innerhalb von 24 Monaten, also bei der kumulativen Betrachtung des Ansprechens bis Woche 96, bei der auch Patienten als Responder gezählt wurden, die das Ansprechen innerhalb dieses Zeitraums wieder verloren hatten, ergab sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR [95 %-KI]: 1,43 [0,99; 2,07]; $p = 0,0575$). Bezieht man bei der Analyse des MMR innerhalb von 24 Monaten als Responder zusätzlich auch Patienten ein, deren Visite zu Woche 96 erst nach Woche 96 stattfand²⁰ und die erstmals bei dieser Visite ein MMR zeigten, dann ergibt sich ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm (vgl. Sensitivitätsanalyse in Anhang 4-G).

Beim MMR nach 18 Monaten wurde in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm verzeichnet (OR [95 %-KI]: 1,43 [1,00; 2,04]; $p = 0,0512$); beim MMR nach 12 Monaten war der Vorteil für den Bosutinib-Arm signifikant (OR [95 %-KI]: 1,55 [1,07; 2,23]; $p = 0,0197$).

Darüber hinaus zeigte sich bei den Sensitivitätsanalysen auf Basis der ITT-Population zu allen drei Zeitpunkten (MMR nach 12, 18 und 24 Monaten) ebenso wie bei der kumulativen Betrachtung (MMR innerhalb von 24 Monaten) jeweils ein signifikanter Vorteil für Bosutinib.

²⁰ Für die Visiten war ein Zeitfenster von ± 4 Tagen festgelegt, somit konnte die Visite zu Woche 96 auch nach Woche 96 stattfinden.

Dauer des Ansprechens

Die Dauer des MMR der Patienten in der mITT-Population, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MMR erreichten, unterschied sich zwischen den beiden Studienarmen nicht (HR [95 %-KI]: 1,50 [0,44; 5,14]; $p = 0,5183$), wobei nur ein geringer Anteil der Patienten das Ansprechen beim vorliegenden Datenschnitt wieder verloren hatte (4 % im Bosutinib-Arm und 3 % im Imatinib-Arm), so dass die Daten diesbezüglich noch als unreif zu betrachten sind. Die Ergebnisse in der ITT-Population sind in Bezug auf die Dauer des Ansprechens konsistent.

Berücksichtigt man bei der Dauer des Ansprechens dagegen alle Patienten, auch Patienten ohne MMR, und nimmt für letztere eine Dauer des Ansprechens von Null an, ergibt sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm (HR 0,81 [0,60; 1,09]; $p = 0,0854$) und in der ITT-Population ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm (HR 0,80 [0,61; 1,05]; $p = 0,0487$).

Tiefes molekulares Ansprechen (MR⁴)

Zeit bis zum Ansprechen

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum MR⁴ ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,36 [1,02; 1,82]; $p = 0,0381$). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MR⁴ erreichten (41 %), wiesen dieses im Median nach 49 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MR⁴ erreichten (33 %), wiesen dieses im Median nach 72 Wochen auf.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind diesbezüglich konsistent.

Responder-Analysen

Nach 24 Monaten zeigte sich in der mITT-Population für das MR⁴ kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (OR [95 %-KI]: 1,38 [0,94; 2,04]; $p = 0,1042$). Tendenziell war der Anteil der Patienten, die ein MR⁴ erreichten, mit 33 % im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm mit 27 %.

Auch beim MR⁴ innerhalb von 24 Monaten zeigte sich in der mITT-Population ein tendenzieller Vorteil für den Bosutinib-Arm (OR [95 %-KI]: 1,42 [0,97; 2,08]; $p = 0,0734$), ebenso wie beim MR⁴ nach 18 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,39 [0,90; 2,14]; $p = 0,1346$). Beim MR⁴ nach 12 Monaten war der Vorteil für den Bosutinib-Arm signifikant (OR [95 %-KI]: 1,88 [1,15; 3,08]; $p = 0,0115$).

Im Rahmen der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population war beim MR⁴ nach 12 Monaten sowie beim MR⁴ innerhalb von 24 Monaten jeweils ein signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Bosutinib nachweisbar. Zu den anderen beiden Zeitpunkten (nach 18 und 24 Monaten) ergab sich jeweils ein tendenzieller Effekt zugunsten von Bosutinib.

Tiefes molekulares Ansprechen (MR^{4,5})***Zeit bis zum Ansprechen***

Die Zeit bis zum MR^{4,5} unterschied sich in der mITT-Population nicht signifikant zwischen den Studienarmen, wenngleich sich tendenziell ein Effekt zugunsten von Bosutinib zeigte (HR [95 %-KI]: 1,44 [0,99; 2,10]; p = 0,0545). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein MR^{4,5} erreichten (26 %), wiesen dieses im Median nach 61 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein MR^{4,5} erreichten (19 %), wiesen dieses im Median nach 73 Wochen auf.

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population liefert diesbezüglich konsistente Ergebnisse.

Responder-Analysen

Beim MR^{4,5} nach 24 Monaten ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95 %-KI]: 1,14 [0,66; 1,98]; p = 0,6339). Zu diesem Zeitpunkt wiesen 13 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 11 % der Patienten im Imatinib-Arm ein MR^{4,5} auf.

Auch beim MR^{4,5} innerhalb von 24 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,48 [0,92; 2,37]; p = 0,1028) und beim MR^{4,5} nach 18 Monaten (OR [95 %-KI]: 1,67 [0,89; 3,15]; p = 0,1098) ergab sich in der mITT-Population jeweils kein signifikanter Behandlungseffekt. Dagegen war der Anteil der Patienten mit einem MR^{4,5} nach 12 Monaten im Bosutinib-Arm signifikant höher als im Imatinib-Arm (OR [95 %-KI]: 2,53 [1,10; 5,81]; p = 0,0291).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind mit den Ergebnissen in der mITT-Population konsistent; auch hier zeigte sich lediglich nach 12 Monaten ein signifikanter Behandlungseffekt.

Komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR)***Zeit bis zum Ansprechen***

In der mITT-Population zeigte sich in Bezug auf die Zeit bis zum CCyR ein signifikanter Vorteil für den Bosutinib-Arm im Vergleich zum Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,34 [1,10; 1,63]; p = 0,0030). Patienten im Bosutinib-Arm, die bis zum Datenschnitt ein CCyR erreichten (83 %), wiesen dieses im Median nach 24 Wochen auf. Patienten im Imatinib-Arm, die bis zum vorliegenden Datenschnitt ein CCyR erreichten (77 %), wiesen dieses im Median ebenfalls nach 24 Wochen auf.

Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population wird in der Ergebnistabelle nur aus Konsistenzgründen präsentiert. Aufgrund der Tatsache, dass bei einem Teil der Patienten in der ITT-Population zu Studienbeginn jedoch kein Ph-Chromosom nachgewiesen wurde, stellt das CCyR in der ITT-Population keine sinnvolle Bewertungsgröße dar.

Responder-Analysen

Analysen des CCyR nach 12, 18 und 24 Monaten wurden nicht vorgenommen, da zu diesen Zeitpunkten bei Patienten, die bereits ein CCyR erreicht hatten, eine erneute Untersuchung von Knochenmarksaspirat nur unter Umständen vorgesehen war. Somit wird das CCyR ausschließlich kumulativ betrachtet.

In Bezug auf das CCyR innerhalb von 24 Monaten ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen (OR [95 %-KI]: 1,43 [0,92; 2,23]; $p = 0,1121$). Tendenziell war der Anteil der Patienten mit CCyR nach 24 Monaten mit 82 % im Bosutinib-Arm höher als im Imatinib-Arm mit 76 %.

Die Sensitivitätsanalyse des CCyR auf Basis der ITT-Population stellt, wie bereits im Kontext der Zeit bis zum CCyR beschrieben, keine sinnvolle Bewertungsgröße dar.

Transformation in die AP/ BK

Die Daten für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK waren beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif, so dass noch kein Nachweis eines Behandlungseffektes zu erwarten ist.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt zeigten in der mITT-Population 2 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 3 % der Patienten im Imatinib-Arm während der Studie eine Transformation in die AP/ BK. Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,29; 2,45]; $p = 0,7503$). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population sind diesbezüglich konsistent.

Ereignisfreies Überleben (EFS)

Die Daten für den Endpunkt EFS waren beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif, so dass noch kein Nachweis eines Behandlungseffektes zu erwarten ist.

Es ergab sich in der mITT-Population kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,36; 1,48]; $p = 0,3797$). Ein relevantes Ereignis zeigten während der Studie 5 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 7 % der Patienten im Imatinib-Arm. Die Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population bestätigt diese Ergebnisse.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der EQ-5D VAS um die MID von 7 Punkten wurde weder bei der Analyse auf Basis der mITT-Population noch bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. Bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis einer MID von 10 Punkten waren die Ergebnisse ebenfalls konsistent.

Zudem wurde auch bei der supportiven Analyse der Änderung der EQ-5D VAS gegenüber ihrem Ausgangswert mittels MMRM kein signifikanter Einfluss der Studientherapie festgestellt.

GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EQ-5D VAS

Für die betrachteten Subskalen und Summenscores des FACT-Leu zeigten sich bei der Betrachtung der Zeit bis zur Verschlechterung um die jeweilige MID weder bei der Analyse auf Basis der mITT-Population noch bei der Sensitivitätsanalyse auf Basis der ITT-Population relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei den betrachteten Sensitivitätsanalysen unter Verwendung alternativer MID zeigte sich ebenfalls ein konsistentes Bild.

Zudem wurde auch bei den supportiven Analysen mittels MMRM bei keiner der Subskalen oder Summenskalen ein Einfluss der Studientherapie auf die jeweilige Änderung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt.

UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE

Übersicht

Das Risiko für SUE, schwere UE und zum Therapieabbruch führende UE war unter Bosutinib jeweils signifikant höher als unter Imatinib. SUE traten im Bosutinib-Arm bei 26 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 18 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,02; 2,12]; $p = 0,0368$). Schwere UE traten unter Bosutinib bei 64 % und unter Imatinib bei 48 % der Patienten auf (HR [95 %-KI]: 1,64 [1,30; 2,07]; $p < 0,0001$). Zum Therapieabbruch führten UE bei 19 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 11 % der Patienten im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 1,67 [1,06; 2,62]; $p = 0,0244$).

Häufige SUE

Hinsichtlich häufiger SUE zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen ausschließlich bei der SOC „Herzerkrankungen“. Entsprechende Ereignisse traten bei 4 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei < 1 % der Patienten im Imatinib-Arm auf. Das Risiko für Herzerkrankungen war somit unter Bosutinib signifikant höher (HR [95 %-KI]: 10,44 [1,33; 81,86]; $p = 0,0056$).

Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)

Hinsichtlich häufiger schwerer UE bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der SOC „Untersuchungen“, dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“, dem PT „Lipase erhöht“, dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“, dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“, dem PT „Thrombozytopenie“, der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und dem PT „Diarrhö“. Die beobachteten Unterschiede zeigen jeweils einen Nachteil von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Schwere UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 39 % der Patienten unter Bosutinib und bei 19 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,71; 3,35]; $p < 0,0001$). Schwere UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 15,10 [5,48; 41,65];

$p < 0,0001$). Schwere UE mit dem PT „Lipase erhöht“ traten bei 11 % der Patienten unter Bosutinib und bei 5 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; $p = 0,0100$). Schwere UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ traten bei 10 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 5,42 [2,08; 14,06]; $p = 0,0001$). Schwere UE mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ traten bei 6 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,09 [1,12; 8,51]; $p = 0,0215$).

Schwere UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ traten bei 9 % der Patienten unter Bosutinib und bei 4 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,24 [1,09; 4,57]; $p = 0,0233$).

Schwere UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 12 % der Patienten unter Bosutinib und bei 4 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,24 [1,59; 6,61]; $p = 0,0006$). Schwere UE mit dem PT „Diarrhö“ traten bei 8 % der Patienten unter Bosutinib und bei 1 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; $p < 0,0001$).

Häufige zum Therapieabbruch führende UE

Hinsichtlich häufiger zum Therapieabbruch führender UE ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Studienarmen bei der SOC „Untersuchungen“ und dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“. Das Risiko für diese beiden Ereignisse war unter Bosutinib jeweils signifikant höher als unter Imatinib.

Zum Therapieabbruch führende UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 9 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 3 % der Patienten im Imatinib-Arm auf (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,27; 6,38]; $p = 0,0076$). Zum Therapieabbruch führende UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 3 % der Patienten unter Bosutinib und bei 0 % der Patienten unter Imatinib auf (RR [95 %-KI]: 22,74 [1,35; 383,99]; $p = 0,0303$).

Häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)

Hinsichtlich der sonstigen häufigen UE zeigten sich sowohl Effekte zugunsten als auch Effekte zuungunsten Bosutinib.

Ein signifikant höheres Risiko für UE bestand unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, dem PT „Diarrhö“, dem PT „Abdominalschmerz“, der SOC „Untersuchungen“, dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“, dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“, dem PT „Lipase erhöht“, der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, dem PT „Ausschlag“, dem PT „Thrombozytopenie“, dem PT „Kopfschmerz“ und der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“.

UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 83 % der Patienten unter Bosutinib und bei 65 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,57; 2,36]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Diarrhö“ traten bei 72 % der Patienten unter Bosutinib und bei 36 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,41 [2,66; 4,37]; $p < 0,0001$).

UE mit dem PT „Abdominalschmerz“ traten bei 19 % der Patienten unter Bosutinib und bei 8 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,70; 4,77]; $p < 0,0001$).

UE aus der SOC „Untersuchungen“ traten bei 63 % der Patienten unter Bosutinib und bei 52 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,44 [1,15; 1,81]; $p = 0,0013$). UE mit dem PT Alaninaminotransferase erhöht“ traten bei 32 % der Patienten unter Bosutinib und bei 5 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 6,92 [3,93; 12,19]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ traten bei 23 % der Patienten unter Bosutinib und bei 6 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,93 [2,30; 6,72]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Lipase erhöht“ traten bei 16 % der Patienten unter Bosutinib und bei 10 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,76 [1,08; 2,87]; $p = 0,0204$). Der Effekt beim PT „Lipase erhöht“ wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ traten bei 51 % der Patienten unter Bosutinib und bei 39 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,20; 2,01]; $p = 0,0006$). UE mit dem PT „Ausschlag“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,12; 2,57]; $p = 0,0124$).

UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ traten bei 24 % der Patienten unter Bosutinib und bei 12 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,38 [1,55; 3,65]; $p < 0,0001$).

UE mit dem PT „Kopfschmerz“ traten bei 21 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,03; 2,36]; $p = 0,0362$). Dieser Effekt wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ traten bei 32 % der Patienten unter Bosutinib und bei 22 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,11; 2,16]; $p = 0,0095$). Dieser Effekt wird unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig oberhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

Ein signifikant geringeres Risiko für UE bestand unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, dem PT „Muskelkrämpfe“, dem PT „Myalgie“, dem PT „Neutropenie“, der SOC „Augenerkrankungen“ und dem PT „Periorbitalödem“.

UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ traten bei 34 % der Patienten unter Bosutinib und bei 60 % der Patienten unter Imatinib auf

(HR [95 %-KI]: 0,38 [0,29; 0,49]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Muskel spasmen“ traten bei 4 % der Patienten unter Bosutinib und bei 28 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,06; 0,22]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Myalgie“ traten bei 4 % der Patienten unter Bosutinib und bei 17 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43]; $p < 0,0001$).

UE mit dem PT „Neutropenie“ traten bei 10 % der Patienten unter Bosutinib und bei 17 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,57 [0,35; 0,92]; $p = 0,0191$). Dieser Effekt unter Berücksichtigung der Tatsachen, dass bei der vorliegenden Analyse auch nicht schwere bzw. nicht schwerwiegende einbezogen wurden und das Konfidenzintervall des Hazard Ratios nur geringfügig unterhalb der 1 liegt, nicht als fazitrelevant betrachtet.

UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ traten bei 15 % der Patienten unter Bosutinib und bei 43 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p < 0,0001$). UE mit dem PT „Periorbitalödem“ traten bei 1 % der Patienten unter Bosutinib und bei 15 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,24]; $p < 0,0001$).

UE von besonderem Interesse

Bei Betrachtung der UE von besonderem Interesse zeigten sich bei der Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, Ergüssen, Hämorrhagien, Hypersensitivitäten, Hypertonien, Infektionen, kardialen Ereignissen und Myelosuppressionen keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Behandlungsoptionen.

In Bezug auf Ausschläge zeigte sich bei Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 1,70 [1,24; 2,32]; $p = 0,0009$); entsprechende Ereignisse traten bei 37 % der Patienten unter Bosutinib und bei 24 % der Patienten unter Imatinib auf. Bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,21; 2,97]; $p = 0,7332$); entsprechende Ereignisse traten bei 1 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf.

In Bezug auf Beeinträchtigungen der Leberfunktion zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 42 % der Patienten unter Bosutinib und bei 14 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 3,68 [2,53; 5,33]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, die entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, lag im Bosutinib-Arm bei 26 % und im Imatinib-Arm bei 4 % (HR [95 %-KI]: 7,01 [3,71; 13,25]; $p < 0,0001$).

In Bezug auf gastrointestinale Ereignisse zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 78 % der Patienten unter Bosutinib und bei 56 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,72; 2,64]; $p < 0,0001$). Der Anteil der Patienten, die

entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen, lag im Bosutinib-Arm bei 8 % und im Imatinib-Arm bei 1 % (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; $p < 0,0001$).

In Bezug auf Ödeme zeigte sich bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads unter Bosutinib ein signifikant geringeres Risiko als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,16; 0,35]; $p < 0,0001$). Entsprechende Ereignisse traten bei 13 % der Patienten unter Bosutinib und bei 41 % der Patienten unter Imatinib auf. Bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,43 [0,24; 8,57]; $p = 0,6957$). Entsprechende Ereignisse traten in beiden Studienarmen etwa bei 1 % der Patienten auf.

In Bezug auf vaskuläre Ereignisse zeigte sich sowohl bei den Ereignissen jeglichen CTCAE-Grads als auch bei den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 unter Bosutinib ein signifikant höheres Risiko als unter Imatinib. Entsprechende Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads traten bei 6 % der Patienten unter Bosutinib und bei 2 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 2,55 [0,99; 6,58]; $p = 0,0448$). Entsprechende Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 2 % der Patienten unter Bosutinib und bei < 1 % der Patienten unter Imatinib auf (HR [95 %-KI]: 6,66 [0,80; 55,51]; $p = 0,0431$). Trotz des jeweils signifikanten Log-Rank-Tests, wird der beobachtete Effekt bei den vaskulären Ereignissen, sowohl in Bezug auf Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads als auch in Bezug auf Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 , basierend auf der Tatsache, dass das Konfidenzintervall des Hazard Ratios jeweils die 1 umfasst, nicht als fazitrelevant betrachtet.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-65: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-66: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-68: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse:* Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.
- *Ergebnisse zu den Effekten:* Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.

- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-70: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

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

Tabelle 4-73: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

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

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Evidenzstufe

Mit der Studie BFORE liegt der Nutzenbewertung von Bosutinib eine multinationale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Phase-3-Überlegenheitsstudie zugrunde. Bei der Studie handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie für Bosutinib im Anwendungsgebiet der neu diagnostizierten Ph⁺ CML. Nach der Klassifizierung der Evidenzstufen gemäß § 11 2. Kapitel 3. Abschnitt der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA handelt es sich bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich zu der vom G-BA festgelegten zVT Imatinib.

Die gemäß SAP für die primäre Auswertung der Wirksamkeitsendpunkte herangezogene Auswertungspopulation umfasst Patienten, für die das Ph-Chromosom und *BCR-ABL*-

Transkripte nachweisbar waren (mITT-Population). Diese entspricht der Zielpopulation von Bosutinib gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet zur Behandlung neu diagnostizierter Ph⁺ CML. Die für die Analyse von Sicherheitsendpunkten herangezogene Analysepopulation umfasst zusätzlich Patienten, bei denen nur *BCR-ABL*-Transkripte, nicht aber das Ph-Chromosom nachgewiesen werden konnte (Safety-Population). Der Anteil der Patienten gemäß zugelassenem Anwendungsgebiet innerhalb der Analysepopulation für Sicherheitsendpunkte beträgt 90 %.

Die Gabe von Bosutinib und Imatinib erfolgte innerhalb der Studie entsprechend der für Deutschland gültigen Fachinformationen.

Studienqualität

Das Verzerrungspotenzial der Studie BFORE auf Studienebene ist als niedrig zu bewerten. Die fehlende Verblindung der Studie führt nicht grundsätzlich zur Herabstufung der Aussagesicherheit auf Studienebene, sondern ist lediglich bei der endpunktspezifischen Bewertung subjektiv erfasster Zielgrößen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.2).

Validität der herangezogenen Endpunkte

Die in der Studie untersuchten und für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte sind im Anwendungsgebiet etabliert und wurden in der Studie standardisiert erfasst und beurteilt. Die Patientenrelevanz der Endpunkte ist in Abschnitt 4.2.5.2 begründet.

Endpunkte zum Ansprechen wurden zentral durch ein hinsichtlich der Behandlungsgruppen verblindetes Personal bewertet, um der Möglichkeit einer Verzerrung durch das offene Studiendesign entgegenzuwirken. Für wenige objektive Endpunkte, wie z. B. die gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen konnte die Möglichkeit einer Verzerrung wegen der fehlenden Verblindung nicht ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE wurde aufgrund der standardisierten Kriterien zu deren Erfassung als niedrig bewertet, wengleich natürlich auch die Einteilung der UE als schwer oder schwerwiegend einer unverblindeten und möglicherweise subjektiven Einschätzung unterliegt.

Grundsätzlich wird die Validität der Studie als hinreichend erachtet, um auf Endpunktebene Zusatznutzenaussagen als **Hinweise** zu betrachten. Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial wird die Ergebnissicherheit herabgestuft, so dass Zusatznutzenaussagen in diesem Fall nur als **Anhaltspunkte** zu verstehen sind. Für die Endpunkte OS, EFS und Transformation in die AP/BK liegen bisher nur unreife Daten vor, so dass für diese Endpunkte noch gar keine Zusatznutzenaussagen getroffen werden können. In der Gesamtschau wird die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib unter Abwägung aller positiven und negativen Zusatznutzenaussagen auf Endpunktebene unter Berücksichtigung ihrer jeweiligen Aussagesicherheit bilanziert.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

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

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

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

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

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

Die CML ist eine maligne Erkrankung des blutbildenden Systems und gehört zu den seltenen Krebserkrankungen. Als chronische Leukämieform weist sie einen schleichenden Verlauf auf und bleibt anfangs oft unbemerkt. Die CML ist gekennzeichnet durch die starke Vermehrung unreifer myeloischer Zellen. Ursache hierfür ist die Bildung einer abnormen Abl-Tyrosinkinase (Bcr-Abl-Fusionsprotein), die eine konstitutive Kinaseaktivität besitzt und unkontrollierte Zellvermehrung hervorruft. Unbehandelt führt die Erkrankung über eine längere CP, die AP und die BK nach einer medianen Zeit von etwa 6 Jahren zum Tod [13, 20].

Die Einführung spezifischer TKI hat die Behandlung der CML insbesondere in der CP revolutioniert und bei optimalem Ansprechen auf die Therapie zu einer guten Langzeitprognose geführt. Für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP stehen neben Bosutinib die TKI Imatinib [41], Nilotinib [42] und Dasatinib [43] zur Verfügung. Gemäß Leitlinienempfehlung sollte die Auswahl des TKI

entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden [11].

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit [1]:

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

Bosutinib ist ein wirksamer und allgemein gut verträglicher TKI, dessen Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist und der im Rahmen einer Zulassungserweiterung nun auch für Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zur Verfügung steht. Von den restlichen TKI im Anwendungsgebiet unterscheidet sich Bosutinib durch sein differenziertes Wirk- und Sicherheitsprofil (siehe Modul 2 und Modul 3). Bosutinib erweitert das Spektrum an verfügbaren Therapieoptionen für CML-Patienten in der Erstlinie der CP und hilft somit, den Bedarf an verschiedenen TKI zu decken, die sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lassen.

Im Folgenden wird zunächst ein tabellarischer Überblick über die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zVT Imatinib auf Endpunktebene gegeben (siehe Tabelle 4-74). Die vorliegende Evidenz stammt aus der randomisierten kontrollierten Studie BFORE. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden für die Wirksamkeitsendpunkte die Ergebnisse der mITT-Population, d. h. aller Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen *BCR-ABL*-Transkripten (b2a2- und/ oder b3a2); für die Sicherheitsendpunkte werden die Ergebnisse der Safety-Population herangezogen. Im Anschluss werden die Ergebnisse in Bezug auf die Bestimmung des Zusatznutzens von Bosutinib, einschließlich dessen Ausmaß und Aussagesicherheit, diskutiert.

Aus den Subgruppenanalysen gehen für die betrachteten Endpunkte keine fazitrelevanten Effektmodifikationen hervor.

Tabelle 4-74: Übersicht über den Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib auf Endpunktebene (Maßgebliche Analysen)

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
<u>MORTALITÄT^a</u>		
OS		
Dauer des Gesamtüberlebens	HR: 0,33 [0,09; 1,23]; 0,0828	nicht belegt
<u>MORBIDITÄT^a</u>		
Ansprechen		
MMR		
Zeit bis zum MMR	HR: 1,34 [1,08; 1,66]; 0,0072	geringer Zusatznutzen
MMR nach 24 Monaten	OR: 1,44 [1,00; 2,06]; 0,0495	geringer Zusatznutzen
MR ⁴		
Zeit bis zum MR ⁴	HR: 1,36 [1,02; 1,82]; 0,0381	geringer Zusatznutzen
MR ⁴ nach 24 Monaten	OR: 1,38 [0,94; 2,04]; 0,1042	nicht belegt
MR ^{4,5}		
Zeit bis zum MR ^{4,5}	HR: 1,44 [0,99; 2,10]; 0,0545	nicht belegt
MR ^{4,5} nach 24 Monaten	OR: 1,14 [0,66; 1,98]; 0,6339	nicht belegt
Transformation in die AP/ BK		
Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK	HR 0,84 [0,29; 2,45]; 0,7503	nicht belegt
EFS		
Dauer des EFS	HR 0,73 [0,36; 1,48]; 0,3797	nicht belegt
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS		
EQ-5D VAS: Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	HR: 1,02 [0,77; 1,36]; 0,8995	nicht belegt

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
<u>GESUNDHEITSBEZOGENE LEBENSQUALITÄT^a</u>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu		
Zeit bis zur Verschlechterung um die MID		
FACT PWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,00 [0,79; 1,26]; 0,9974	nicht belegt
FACT SWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,06 [0,83; 1,34]; 0,6452	
FACT EWB (MID: 2 Punkte)	HR: 0,93 [0,72; 1,20]; 0,5622	
FACT FWB (MID: 2 Punkte)	HR: 1,06 [0,84; 1,34]; 0,6523	
FACT LeuS (MID: 4 Punkte)	HR: 0,89 [0,69; 1,15]; 0,3870	
FACT-G-Gesamtscore (MID: 3 Punkte)	HR: 1,05 [0,84; 1,32]; 0,6312	
FACT-Leu-Gesamtscore (MID: 6 Punkte)	HR: 0,96 [0,76; 1,22]; 0,7655	
FACT-Leu-TOI (MID: 5 Punkte)	HR: 0,91 [0,72; 1,16]; 0,4535	
<u>UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE^b</u>		
SUE		
Jegliches SUE	HR: 1,47 [1,02; 2,12]; 0,0368	geringerer Nutzen
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,76 [0,39; 1,48]; 0,4160	nicht belegt
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT ^c	HR: 2,63 [0,94; 7,40]; 0,0563	nicht belegt
SOC: Herzerkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 10,44 [1,33; 81,86]; 0,0056	geringerer Nutzen
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,92 [0,58; 6,39]; 0,2783	nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,58 [0,52; 4,83]; 0,4201	nicht belegt
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 4,01 [0,85; 18,89]; 0,0573	nicht belegt

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)		
Jegliches schwere UE	HR: 1,64 [1,30; 2,07]; < 0,0001	geringerer Nutzen
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 2,39 [1,71; 3,35]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Alaninaminotransferase erhöht	HR: 15,10 [5,48; 41,65]; < 0,0001	
PT: Lipase erhöht	HR: 2,31 [1,20; 4,45]; 0,0100	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	HR: 5,42 [2,08; 14,06]; 0,0001	
PT: Thrombozytenzahl vermindert	HR: 3,09 [1,12; 8,51]; 0,0215	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,74 [0,49; 1,13]; 0,1605	nicht belegt
PT: Neutropenie	HR: 0,59 [0,32; 1,08]; 0,0873	geringerer Nutzen
PT: Thrombozytopenie	HR: 2,24 [1,09; 4,57]; 0,0233	
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT ^c	HR: 3,24 [1,59; 6,61]; 0,0006	geringerer Nutzen
PT: Diarrhö	HR: 11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001	
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075	nicht belegt
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,36 [0,63; 2,97]; 0,4316	nicht belegt
Zum Therapieabbruch führende UE		
Jegliche zum Therapieabbruch führende UE	HR: 1,67 [1,06; 2,62]; 0,0244	geringerer Nutzen
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 2,85 [1,27; 6,38]; 0,0076	geringerer Nutzen
PT: Alaninaminotransferase erhöht	RR ^d : 22,74 [1,35; 383,99]; 0,0303	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	RR ^d : 14,83 [0,85; 258,40]; 0,0644	nicht belegt

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
Häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)		
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,93 [1,57; 2,36]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Diarrhö	HR: 3,41 [2,66; 4,37]; < 0,0001	
PT: Übelkeit	HR: 0,92 [0,70; 1,21]; 0,5501	nicht belegt
PT: Abdominalschmerz	HR: 2,85 [1,70; 4,77]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Erbrechen	HR: 1,11 [0,74; 1,65]; 0,6221	nicht belegt
SOC: Untersuchungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,44 [1,15; 1,81]; 0,0013	geringerer Nutzen
PT: Alaninaminotransferase erhöht	HR: 6,92 [3,93; 12,19]; < 0,0001	
PT: Aspartataminotransferase erhöht	HR: 3,93 [2,30; 6,72]; < 0,0001	
PT: Lipase erhöht	HR: 1,76 [1,08; 2,87]; 0,0204	nicht belegt ^e
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,38 [0,29; 0,49]; < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
PT: Muskelspasmen	HR: 0,11 [0,06; 0,22]; < 0,0001	
PT: Myalgie	HR: 0,22 [0,11; 0,43]; < 0,0001	
PT: Arthralgie	HR: 0,98 [0,63; 1,50]; 0,9179	nicht belegt
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266	nicht belegt
SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,55 [1,20; 2,01]; 0,0006	geringerer Nutzen
PT: Ausschlag	HR: 1,69 [1,12; 2,57]; 0,0124	
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,99 [0,78; 1,26]; 0,9078	nicht belegt
PT: Ermüdung	HR: 1,21 [0,83; 1,76]; 0,3287	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,07 [0,82; 1,39]; 0,6066	nicht belegt
PT: Thrombozytopenie	HR: 2,38 [1,55; 3,65]; < 0,0001	geringerer Nutzen
PT: Anämie	HR: 1,03 [0,71; 1,51]; 0,8603	nicht belegt ^e
PT: Neutropenie	HR: 0,57 [0,35; 0,92]; 0,0191	

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
SOC: Augenerkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,26 [0,18; 0,38]; < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
PT: Periorbitalödem	HR: 0,08 [0,03; 0,24]; < 0,0001	
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,17 [0,87; 1,57]; 0,3120	nicht belegt ^e
PT: Kopfschmerz	HR: 1,55 [1,03; 2,36]; 0,0362	
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,55 [1,11; 2,16]; 0,0095	nicht belegt ^e
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 0,98 [0,71; 1,36]; 0,9284	nicht belegt
SOC: Gefäßerkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,15 [0,74; 1,77]; 0,5357	nicht belegt
SOC: Psychiatrische Erkrankungen		
Jeglicher PT ^c	HR: 1,19 [0,76; 1,85]; 0,4428	nicht belegt
UE von besonderem Interesse		
Ausschlag		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,70 [1,24; 2,32]; 0,0009	geringerer Nutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,80 [0,21; 2,97]; 0,7332	nicht belegt
Beeinträchtigung der Leberfunktion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 3,68 [2,53; 5,33]; < 0,0001	geringerer Nutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 7,01 [3,71; 13,25]; < 0,0001	
Beeinträchtigung der Nierenfunktion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,98 [0,55; 1,75]; 0,9506	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,85 [0,34; 10,14]; 0,4694	
Erguss		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,67 [0,85; 8,41]; 0,0802	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	n. b. ^f	
Gastrointestinales Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,13 [1,72; 2,64]; < 0,0001	geringerer Nutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 11,29 [2,65; 48,03]; < 0,0001	
Hämorrhagie		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,89 [0,60; 1,32]; 0,5505	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,57 [0,50; 13,25]; 0,2422	

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
Hypersensitivität		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,94 [0,33; 2,68]; 0,9070	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	n. b. ^g	
Hypertonie		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,07 [0,57; 2,00]; 0,8235	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,55 [0,55; 4,37]; 0,4074	
Kardiales Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,46 [0,75; 2,81]; 0,2609	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,14 [0,55; 8,31]; 0,2603	
Myelosuppression		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 1,17 [0,91; 1,51]; 0,2144	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,85 [0,57; 1,25]; 0,4063	
Ödem		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,24 [0,16; 0,35]; < 0,0001	beträchtlicher Zusatznutzen
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,43 [0,24; 8,57]; 0,6957	nicht belegt
Infektion		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 0,91 [0,72; 1,15]; 0,4266	nicht belegt
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 0,73 [0,34; 1,54]; 0,4075	
Vaskuläres Ereignis		
Jeglicher CTCAE-Grad	HR: 2,55 [0,99; 6,58]; 0,0448	nicht belegt ^e
CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 6,66 [0,80; 55,51]; 0,0431	

Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).

a: Die präsentierten Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität beruhen auf den maßgeblichen Analysen in der mITT-Population.

b: Die präsentierten Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen beruhen auf den maßgeblichen Analysen in der Safety-Population.

c: Analyse auf SOC-Ebene.

d: Da das HR nicht berechnet werden konnte, wird das RR herangezogen.

e: Trotz eines signifikanten p-Werts aus dem Log-Rank-Test wird jeweils kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen abgeleitet, wenn basierend auf den Grenzen des KI des HR nicht von einem relevanten Effekt auszugehen ist.

f: Effusionen mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten im Rahmen der UE von besonderem Interesse bei 2 Patienten im Bosutinib-Arm und bei 0 Patienten im Imatinib-Arm auf.

g: Hypersensitivität mit CTCAE-Grad ≥ 3 trat im Rahmen der UE von besonderem Interesse in keinem der beiden Studienarme auf.

AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des European-Quality-of Life-5-Dimensions-Fragebogens; EWB: emotionales Wohlbefinden (Emotional Well-being); FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy-Leukemia; FWB: funktionelles Wohlbefinden (Functional Well-being); HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LeuS: leukämiespezifische Skala; MID: Minimal Important Difference; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen

Auswertung	Bosutinib vs. Imatinib Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausprägung des Zusatznutzens
(Major Molecular Response); MR ⁴ /MR ^{4,5} : tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); PWB: physisches Wohlbefinden (Physical Well-being); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class); SUE: schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse; SWB: soziales Wohlbefinden (Social/ Family Well-being); TOI: Trial Outcome Index; UE: unerwünschte(s) Ereignis/Ereignisse.		

ABLEITUNG, QUANTIFIZIERUNG UND DISKUSSION DES ZUSATZNUTZENS AUF ENDPUNKTEBENE

Mortalität: Gesamtüberleben

Das OS, operationalisiert als die Zeit von Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache, zählt aufgrund seiner eindeutigen und klaren Bestimmbarkeit zu den „harten“ klinischen Endpunkten. Eine Verlängerung des OS ist unbestreitbar patientenrelevant.

Im Zeitalter der TKI-Therapie werden für Patienten in der CP der CML inzwischen sehr gute Langzeitprognosen erreicht, einschließlich einer Lebenserwartung, die weitgehend mit derjenigen der Normalbevölkerung vergleichbar ist [9]. Dies bestätigen auch Daten aus der vor kurzem veröffentlichten Langzeitbeobachtung der Studie IRIS [44]. Zum Zeitpunkt des 24-Monats-Datenschnitts waren in der mITT-Population der Studie BFORE lediglich 3 Patienten im Bosutinib-Arm und 9 Patienten im Imatinib-Arm verstorben (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,09; 1,23], p = 0,0828). Tendenziell zeigt sich ein Überlebensvorteil für Bosutinib. Eine sichere Aussage zu einem möglichen Vorteil zugunsten von Bosutinib kann zum derzeitigen Zeitpunkt allerdings nicht getroffen werden, da die Daten zum Gesamtüberleben noch nicht reif sind. Für eine abschließende Beurteilung des Gesamtüberlebens sollte das geplante Studienende abgewartet werden.

Für den Endpunkt OS ist somit zum derzeitigen Zeitpunkt ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Morbidität: Ansprechen

Die CML in der CP verläuft häufig symptomfrei und wird oft nur zufällig durch Routineblutbilduntersuchungen erkannt. Zur Überwachung des Krankheitsverlaufes werden daher hämatologische, zytogenetische und molekulare Untersuchungen eingesetzt, die das Ansprechen auf der entsprechenden Ebene erfassen und eine Remission der Erkrankung widerspiegeln.

Wie der G-BA bereits in der Nutzenbewertung von Bosutinib bei TKI-vorbehandelten Patienten festgestellt hat, lässt sich aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines zytogenetischen bzw. molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK ableiten [18]. Ein optimales Ansprechen ist gemäß der Leitlinien von großer Bedeutung für die Patienten, da es die Wirksamkeit der gewählten Therapie verdeutlicht. Bei einem Therapieversagen muss die Behandlung gewechselt werden [11].

Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen ist von hohem prognostischem Wert und gilt als therapeutischer Meilenstein (siehe auch Abschnitt 4.2.5.2) [11, 13-15]. Die 10-Jahres-Follow-up-Daten der Studie IRIS zur Imatinib-Erstlinientherapie zeigen, dass das geschätzte 10-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten, die nach 18 Monaten ein MMR erreichten, bei 93,0 % lag, wohingegen es bei den Patienten, die nach 18 Monaten kein MMR zeigten, signifikant geringer war (85,6 %). Darüber hinaus ergibt sich, wenn nur die CML-bedingte Mortalität betrachtet wird, bei den Patienten mit MMR nach 18 Monaten sogar ein 10-Jahres-Überleben von 100 % und somit ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne MMR nach 18 Monaten (90,5 %) [44].

Zeit bis zum Ansprechen

Die Zeit bis zum Ansprechen auf die TKI-Therapie gilt als wichtiger prognostischer Faktor für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben. Ein frühes Ansprechen ist mit einer günstigen Prognose assoziiert [11, 13-15]; es ermöglicht eine effektive Reduktion der Tumorlast und verringert die Wahrscheinlichkeit einer Transformation in die AP/ BK. Für Patienten, die mit TKI der zweiten Generation therapiert werden, ist ein generell schnelleres Ansprechen als unter Imatinib-Behandlung beschrieben worden [9]. Dies trifft auch auf die Behandlung mit Bosutinib zu: Sowohl das MMR (HR [95 %-KI] 1,34 [1,08; 1,66]; $p = 0,0072$) als auch das MR^4 (HR [95 %-KI] 1,36 [1,02; 1,82]; $p = 0,0381$) wurden unter Bosutinib-Behandlung signifikant schneller erreicht als unter Imatinib-Behandlung. Im Median erreichten die Responder im Bosutinib-Arm das MMR nach 25 Wochen und im Imatinib-Arm nach 39 Wochen. Ein MR^4 wurde unter Behandlung mit Bosutinib von den Respondern im Median nach 49 Wochen erreicht und unter Behandlung mit Imatinib nach 72 Wochen.

Für die Endpunkte Zeit bis zum MMR und MR^4 liegt somit jeweils ein **Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Für die Zeit bis zum $MR^{4,5}$ ist ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Ansprechen nach 24 Monaten

Die Qualität des Ansprechens auf die TKI-Therapie (optimal vs. unzureichend) wird hauptsächlich über die Tiefe des molekularen Ansprechens definiert (siehe Tabelle 4-5). Ein tiefes Ansprechen stellt eine deutliche Reduktion der *BCR-ABL*-Transkriptlast im peripheren Blut dar und ist gleichzeitig mit einer Reduktion der Tumorlast assoziiert. Ein tiefes, langanhaltendes Ansprechen ist darüber hinaus die Voraussetzung für das Absetzen der TKI-Therapie: In der Studie EURO-SKI konnte für Patienten, die in der CP-Erstlinie ein optimales Ansprechen unter Imatinib erreichten und die Therapie in der Folge absetzten, gezeigt werden, dass eine Therapiedauer von $\geq 5,8$ Jahren und das Vorliegen eines tiefen, langanhaltenden MR^4 ($\geq 3,1$ Jahre) vor dem Absetzen die Chance auf ein rezidivfreies Überleben 6 Monate nach dem Absetzen signifikant erhöhte [3]. Ähnliche Ergebnisse liegen auch für Studien vor, in denen Patienten die in der CP-Erstlinie mit Nilotinib oder Dasatinib behandelt wurden die TKI-Therapie absetzten [2, 4].

In der Studie BFORE zeigte sich beim Endpunkt MMR nach 24 Monaten ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten des Bosutinib-Arms (OR [95 %-KI] 1,44 [1,00; 2,06]; $p = 0,0495$). Zum entsprechenden Zeitpunkt hatten 62 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 53 % der Patienten im Imatinib-Arm ein MMR erreicht.

Für den Endpunkt MMR nach 24 Monaten liegt somit ein **Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.

Die Daten zur Beurteilung der Dauer des MMR, die im Rahmen einer supportiven Analyse betrachtet wurde, sind noch nicht reif. Bei Einnahme der täglichen Medikation und gutem Ansprechen auf die Therapie ist die Dauer des Ansprechens bis zum eventuellen Auftritt einer TKI-Resistenz i. d. R. lang anhaltend [9]. Derzeit liegen keine Hinweise vor, dass sich die Dauer des Ansprechens zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Für eine abschließende Beurteilung sollte das geplante Studienende abgewartet werden.

Für die weiteren Endpunkte zum Ansprechen, MR^4 und $MR^{4,5}$, zeigten sich nach 24 Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen, sondern ausschließlich tendenzielle, numerische Vorteile für die Behandlung mit Bosutinib. Für diese Endpunkte ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib **nicht belegt**.

Wird anstelle der mITT-Population der Studie (nur Patienten mit Nachweis des Ph-Chromosoms und typischen *BCR-ABL*-Transkripten) die etwas größere ITT-Population betrachtet, liegt auch für das MR^4 nach 24 Monaten ein signifikanter Vorteil zugunsten von Bosutinib vor.

Zusammenfassung zum Ansprechen

Unter Bosutinib-Behandlung erreichten die Patienten signifikant schneller ein MMR und MR^4 als unter Imatinib-Behandlung. Des Weiteren war der Anteil an Patienten, die nach 24 Monaten ein MMR erreichten, im Bosutinib-Arm signifikant höher als im Imatinib-Arm. Ein frühes und tiefes Ansprechen gilt als prognostischer Meilenstein und kann bei langanhaltender Wirkung einen Absetzversuch der TKI-Therapie ermöglichen [2-4, 11, 13-15]. Das Spektrum an Behandlungsoptionen in der neu diagnostizierten Ph^+ CML in der CP erweitert sich mit Bosutinib somit um einen hoch wirksamen TKI der zweiten Generation, der unter Berücksichtigung der vorliegenden Komorbiditäten der Patienten effektiv eingesetzt werden kann.

Morbidität: Transformation in die AP/ BK

Die Zeit bis zur Transformation in die AP/ BK wurde in der Studie BFORE definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum frühesten Zeitpunkt, zu dem ein Übergang in die AP oder BK festgestellt wurde. Diese fortgeschrittenen Stadien der CML sind mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert als die CP. Ohne Behandlung geht die AP nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die BK über. Die Symptome ähneln denen einer akuten Leukämie mit erhöhtem Infektionsaufkommen, Fatigue, Dyspnoe, Knochenschmerzen oder erhöhter Blutungsneigung. Unbehandelt beträgt die mediane Dauer von Eintritt in die BK bis

zum Tod 6-9 Monate [13]. Ein möglichst langes Verweilen der Patienten in der CP und die Vermeidung der Transformation in die AP/ BK ist ein patientenrelevantes Therapieziel.

Für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,29; 2,45]; $p = 0,7503$). Wie auch für den Endpunkt OS ist dieser Endpunkt zum vorliegenden Datenschnitt als unreif zu betrachten. Eine mögliche Progression in die AP/ BK wird bei gutem Ansprechen auf die TKI-Therapie und täglicher Einnahme der Medikation i. d. R. durch das Auftreten von Punktmutationen in der Bcr-Abl-Kinasedomäne und damit assoziierten TKI-Resistenzen, oder aber durch die klonale Expansion zusätzlich entstehender Chromosomenanomalien bedingt [9, 11]. Der Nachweis eines möglichen Behandlungseffektes ist somit erst nach längeren Beobachtungszeiträumen zu erwarten.

Für den Endpunkt Transformation in die AP/ BK ist somit zum derzeitigen Zeitpunkt ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Morbidität: Ereignisfreies Überleben

In der Studie BFORE wurde das ereignisfreie Überleben definiert als die Zeitspanne zwischen Randomisierung und dem Tod aus jeglichem Grund, der Transformation in die AP/ BK oder dem Verlust des CCyR oder CHR. Die Patientenrelevanz der einzelnen Komponenten wurde bereits beschrieben (siehe Abschnitt 4.2.5.2) und ergibt sich aus deren Konsequenzen in Bezug auf das Überleben der Patienten bzw. den weiteren Verlauf ihrer Therapie und ihrer Prognose.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt trat im Rahmen der Studie nur bei 13 Patienten im Bosutinib-Arm und 17 Patienten im Imatinib-Arm eines der oben angegebenen Zielereignisse ein. Somit ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 0,73 [0,36; 1,48]; $p = 0,3797$). Auch dieser Endpunkt ist zum vorliegenden Datenschnitt noch als unreif zu betrachten.

Für den Endpunkt ereignisfreies Überleben ist somit zum derzeitigen Zeitpunkt ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Morbidität: Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein etabliertes und validiertes Instrument zur Beurteilung des Gesundheitszustandes.

Es wurden keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich der Zeit bis zur Verschlechterung festgestellt, weder in Bezug auf die Verschlechterung um ≥ 7 Punkte, noch bei den betrachteten supportiven bzw. Sensitivitätsanalysen. Somit liegen keine Hinweise vor, dass die Behandlung mit Bosutinib gegenüber der Behandlung mit Imatinib einen negativen Einfluss auf die Selbsteinschätzung des Gesundheitszustandes der Patienten aufweist.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS ist somit ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Lebensqualität gemäß FACT-Leu

Die Lebensqualität ist ein patientenrelevanter Endpunkt der Nutzenbewertung und eine Erhaltung der Lebensqualität stellt ein wünschenswertes Ziel der CML-Behandlung dar. Der FACT-Leu wurde vom G-BA bereits in dem Verfahren zu Bosutinib bei vorbehandelten Patienten als valides und zuverlässiges Instrument zur Messung der Lebensqualität bei Patienten mit Leukämie anerkannt [18].

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu zeigte sich in keiner der Subskalen und Summenscores des Fragebogens ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen; auch die supportiven und Sensitivitätsanalysen bestätigen dies. Es ergeben sich also keine Hinweise darauf, dass sich unter Behandlung mit Bosutinib die Lebensqualität im Vergleich zu einer Behandlung mit Imatinib verschlechtert.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu ist somit ein Zusatznutzen **nicht belegt**.

Unerwünschte Ereignisse

Neben der erwünschten Wirkung treten im Rahmen von Arzneimitteltherapien auch unerwünschte Wirkungen auf, die die Patienten zusätzlich zu ihrer Erkrankung belasten können. Die Erfassung von UE ist ein wichtiger Teil der Nutzen-Risiko-Abwägung wie auch der Beurteilung des Zusatznutzens eines Arzneimittels. Die Verringerung von Nebenwirkungen ist ein von IQWiG und G-BA anerkannter Endpunkt. Ereignisse, die für die Patienten direkt erfahrbar sind, sind unmittelbar patientenrelevant.

Im Folgenden werden die Ergebnisse für häufige schwerwiegende, schwere (CTCAE-Grad ≥ 3) und zum Therapieabbruch führende UE sowie jegliche häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.), jeweils auf Ebene von SOC und PT, und die Ergebnisse für die UE von besonderem Interesse (alle Schweregrade und CTCAE-Grad ≥ 3) zusammengefasst und hinsichtlich der Ableitung eines Zusatznutzens diskutiert. Hierbei werden die UE unter Ausschluss progressassoziierter Ereignisse herangezogen (vgl. Abschnitt 4.2.5.2).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

SUE traten in der Studie BFORE bei 26 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 18 % der Patienten im Imatinib-Arm auf. In Bezug auf die Zeit bis zum ersten SUE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 1,47 [1,02; 2,12]; $p = 0,0368$).

Häufige SUE mit einer Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm wurden in 6 SOC beobachtet (siehe Tabelle 4-54). Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib zeigte sich lediglich für die SOC „Herzkrankungen“ (HR [95 %-KI] 10,44 [1,33; 81,86]; $p = 0,0056$). Es führten jedoch nur 3 Ereignisse (im Bosutinib-Arm) aus dieser SOC

zu einem Therapieabbruch. Es ist zu beachten, dass die Studie BFORE das Auftreten kardiovaskulärer Toxizität prospektiv und randomisiert untersucht.

Auf PT-Ebene gab es keine SUE mit einer Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten im Bosutinib-Arm bei 64 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 48 % der Patienten auf. In Bezug auf die Zeit bis zum ersten schweren UE liegt ein statistisch signifikanter Effekt zuungunsten von Bosutinib vor (HR [95 %-KI]: 1,64 [1,30; 2,07]; $p < 0,0001$).

Häufige schwere UE mit einer Inzidenz von $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm wurden in 5 SOC beobachtet (siehe Tabelle 4-74), wobei sich in 3 SOC signifikante Unterschiede ergaben.

Schwere UE aus der SOC „Untersuchungen“ waren unter Bosutinib signifikant häufiger als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 2,39 [1,71; 3,35]; $p < 0,0001$). Innerhalb dieser SOC zeigten sich signifikante Unterschiede bei den PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 15,10 [5,48; 41,65]; $p < 0,0001$), „Lipase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 2,31 [1,20; 4,45]; $p = 0,0100$), „Aspartataminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 5,42 [2,08; 14,06]; $p = 0,0001$) und „Thrombozytenzahl vermindert“ (HR [95 %-KI]: 3,09 [1,12; 8,51]; $p = 0,0215$). Die beobachteten Unterschiede weisen jeweils auf einen geringeren Nutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib hin. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das Auftreten dieser als erhöht definierten Leberwerte für die Patienten i. d. R. nicht direkt erfahrbar ist. Es sei an dieser Stelle auch erwähnt, dass die aufgetretenen Erhöhungen der Leberwerte sich im Verlauf der Studie BFORE größtenteils wieder normalisiert haben (vgl. Zusammenfassende Bewertung und Diskussion Resultate in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse auf Seite 265).

In Bezug auf die SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ ergab sich insgesamt kein signifikanter Effekt. Allerdings zeigte sich innerhalb dieser SOC beim PT „Thrombozytopenie“ ein signifikanter Unterschied, aus dem sich ein geringerer Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib ergibt (HR [95 %-KI]: 2,24 [1,09; 4,57]; $p = 0,0233$).

Das Risiko für schwere UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ war unter Bosutinib signifikant höher als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 3,24 [1,59; 6,61]; $p = 0,0006$). Innerhalb dieser SOC ergab sich zudem ein signifikanter Effekt für den PT „Diarrhö“ (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; $p < 0,0001$), so dass im Vergleich zu Imatinib sowohl in Bezug auf die gesamte SOC als auch speziell für den PT „Diarrhö“ ein geringerer Nutzen von Bosutinib anzunehmen ist. Die unter Bosutinib auftretende Diarrhö ist durch die prophylaktische Gabe von Antidiarrhoika in den meisten Fällen gut beherrschbar. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieses Ereignisses, oder aber auch vorbereitende Maßnahmen ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkung.

Zum Therapieabbruch führende unerwünschte Ereignisse

Der Anteil der Patienten mit UE, die zum Therapieabbruch führten, lag im Bosutinib-Arm bei 19 % und im Imatinib-Arm bei 11 %. Das Risiko für UE, die zum Therapieabbruch führen, war unter Bosutinib signifikant höher als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 1,67 [1,06; 2,62]; $p = 0,0244$).

Häufige zum Therapieabbruch führende UE (Inzidenz ≥ 2 %) wurden ausschließlich in der SOC „Untersuchungen“ verzeichnet. Das Risiko für zum Therapieabbruch führende UE bei der Behandlung mit Bosutinib war in dieser SOC sowohl insgesamt (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,27; 6,38]; $p = 0,0076$) als auch speziell für den PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (RR [95 %-KI]: 22,74 [1,35; 383,99]; $p = 0,0303$) signifikant höher als unter Behandlung mit Imatinib (Tabelle 4-74). Aus diesen Unterschieden ergibt sich ein geringerer Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib. Obschon die betrachteten häufigen Ereignisse zum Abbruch der Therapie führten, ist anzumerken, dass es sich per se um Laborwerte handelt, die gemäß der Erfahrung aus dem klinischen Alltag für die Patienten i. d. R. nicht direkt spürbar sind, da die Schwellenwerte für die leberassoziierten Laborwerte vergleichsweise niedrig und ohne Korrelation zur Symptomatik festgelegt wurden. Zudem ist der geringere Nutzen von Bosutinib aufgrund der fehlenden Verblindung bei der Erfassung der UE hier nur im Sinne eines Anhaltspunktes zu werten.

Häufige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)

Insgesamt liegen häufige UE mit einer Inzidenz von ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm in 13 SOC vor. Bewertungsrelevante Unterschiede zwischen den Studienarmen liegen in insgesamt 6 SOC vor, wobei sowohl Effekte zugunsten als auch Effekte zuungunsten von Bosutinib identifiziert wurden (Tabelle 4-57).

Ein geringerer Nutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib zeigte sich bei der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (HR [95 %-KI]: 1,93 [1,57; 2,36]; $p < 0,0001$), insbesondere bei den PT „Diarrhö“ (HR [95 %-KI]: 3,41 [2,66; 4,37]; $p < 0,0001$) und „Abdominalschmerz“ (HR [95 %-KI]: 2,85 [1,70; 4,77]; $p < 0,0001$); bei der SOC „Untersuchungen“ (HR [95 %-KI]: 1,44 [1,15; 1,81]; $p = 0,0013$), insbesondere bei den PT „Alaninaminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 6,92 [3,93; 12,19]; $p < 0,0001$) und „Aspartataminotransferase erhöht“ (HR [95 %-KI]: 3,93 [2,30; 6,72]; $p < 0,0001$); bei der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ (HR [95 %-KI]: 1,55 [1,20; 2,01]; $p = 0,0006$), insbesondere beim PT „Ausschlag“ (HR [95 %-KI]: 1,69 [1,12; 2,57]; $p = 0,0124$); sowie beim PT „Thrombozytopenie“ (HR [95 %-KI]: 2,38 [1,55; 3,65]; $p < 0,0001$) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (Tabelle 4-74).

Bei den PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“ handelt es sich, wie bereits beschrieben, um Ereignisse, die gemäß Erfahrungen aus dem klinischen Alltag für den Patienten i. d. R. nicht direkt erfahrbar sind, da es sich hierbei um Werte einer Laboruntersuchung handelt und die Schwellenwerte hierfür vergleichsweise niedrig und ohne Korrelation zur Symptomatik festgelegt wurden. Aufgrund der fehlenden Verblindung bei der

Erfassung der UE, ist der geringere Nutzen von Bosutinib hier nur im Sinne eines Anhaltspunktes zu werten.

Ein relevantes, geringeres Risiko unter Bosutinib-Behandlung (und somit ein Vorteil gegenüber der Imatinib-Behandlung) bestand bei der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 0,38 [0,29; 0,49]; $p < 0,0001$), insbesondere bei den PT „Muskelkrämpfe“ (HR [95 %-KI]: 0,11 [0,06; 0,22]; $p < 0,0001$) und „Myalgie“ (HR [95 %-KI]: 0,22 [0,11; 0,43]; $p < 0,0001$), sowie bei der SOC „Augenerkrankungen“ (HR [95 %-KI]: 0,26 [0,18; 0,38]; $p < 0,0001$), insbesondere beim PT „Periorbitalödem“ (HR [95 %-KI]: 0,08 [0,03; 0,24]; $p < 0,0001$). Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass die unter Imatinib beobachteten Muskelkrämpfe bei einzelnen Patienten teils erheblich sind. Aus diesem Grunde stellt die Überlegenheit von Bosutinib in diesem Punkt einen relevanten Vorteil dar. Des Weiteren ist aus dem klinischen Alltag auch bekannt, dass das Auftreten von Periorbitalödemen unter Imatinib-Behandlung von den Patienten subjektiv als belastend aufgefasst wird, sodass sich hier ein Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib ergibt.

Dieser Zusatznutzen ist aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls nur im Sinne eines Anhaltspunktes zu werten.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Bei der Betrachtung von UE von besonderem Interesse ergaben sich bei Beeinträchtigungen der Nierenfunktion, Ergüssen, Hämorrhagien, Hypersensitivitäten, Hypertonien, kardialen Ereignissen, Myelosuppressionen, Infektionen und vaskulären Ereignissen keine bewertungsrelevanten Unterschiede hinsichtlich der beiden Behandlungsoptionen, weder in Bezug auf Ereignisse jeglichen Grads noch in Bezug auf Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 . Relevante Unterschiede, aus denen ein geringerer Nutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib hervorgeht, ergaben sich bei den Ausschlägen, der Beeinträchtigung der Leberfunktion und den gastrointestinalen Ereignissen. Ein relevanter Effekt, aus dem ein Zusatznutzen für Bosutinib hervorgeht, liegt in Bezug auf Ödeme jeglichen CTCAE-Grads vor (Tabelle 4-74).

Ausschläge jeglichen CTCAE-Grads traten unter Bosutinib in relevantem Maß häufiger auf als unter Imatinib (HR [95 %-KI]: 1,70 [1,24; 2,32]; $p = 0,0009$). Bei den Ausschlägen mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergab sich dagegen kein Nachteil für den Bosutinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,21; 2,97]; $p = 0,7332$). Für Beeinträchtigungen der Leberfunktion wurde bei Betrachtung der Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads (HR [95 %-KI]: 3,68 [2,53; 5,33]; $p < 0,0001$) ebenso wie bei Betrachtung der Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95 %-KI]: 7,01 [3,71; 13,25]; $p < 0,0001$) ein relevant höheres Risiko unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib beobachtet. Eine zusätzliche Betrachtung des Ausgangs und der Dauer der Beeinträchtigungen der Leberfunktion zeigt jedoch, dass diese Ereignisse im Bosutinib-Arm zumeist deutlich schneller abklingen als im Imatinib-Arm (siehe Diskussion im nachfolgenden Abschnitt; Seite 265). Bei den gastrointestinalen Ereignissen ergab sich bei der Behandlung mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib gleichfalls sowohl in Bezug auf

Ereignisse jeglichen CTCAE-Grads (HR [95 %-KI]: 2,13 [1,72; 2,64]; $p < 0,0001$) als auch in Bezug auf schwere Ereignisse (HR [95 %-KI]: 11,29 [2,65; 48,03]; $p < 0,0001$) ein relevant höheres Risiko. Die gastrointestinalen Ereignisse waren allerdings in beiden Studienarmen zumeist nur von kurzer Dauer (siehe Diskussion im nachfolgenden Abschnitt; unten).

In Bezug auf das Auftreten von Ödemen jeglichen CTCAE-Grads zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen ein relevanter Unterschied zugunsten von Bosutinib (HR [95 %-KI]: 0,24 [0,16; 0,35]; $p < 0,0001$). In Bezug auf Ödeme mit CTCAE-Grad ≥ 3 besteht dagegen kein Unterschied (HR [95 %-KI]: 1,43 [0,24; 8,57]; $p = 0,6957$).

Wegen der fehlenden Verblindung sind die getroffenen Zusatznutzenaussagen in Bezug auf die Ausschläge und Ödeme nur im Sinne von Anhaltspunkten zu werten.

Zusammenfassende Bewertung und Diskussion der Resultate in der Kategorie Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Ereignisse sind häufige Begleiterscheinungen einer wirksamen antineoplastischen Therapie und sind im Verhältnis zur Wirksamkeit der Behandlung und unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung zu betrachten.

In der Studie BFORE ergab sich jeweils in der Kategorie der SUE, der schweren UE und der zum Therapieabbruch führenden UE in Bezug auf die Gesamtergebnisse, d. h. ohne weitere Unterteilung nach SOC und PT, ein Nachteil der Behandlung mit Bosutinib gegenüber Imatinib. Betrachtet man bei allen Patienten, die die Therapie bis zum vorliegenden Datenschnitt abgebrochen haben, die Gründe hierfür (siehe Tabelle 4-16), so zeigt sich, dass 19 % der Patienten im Bosutinib-Arm und 11 % der Patienten im Imatinib-Arm die Behandlung aufgrund von UE abbrachen. Im Kontrast zu diesen Ergebnissen ist jedoch auch zu beachten, dass unter Imatinib ein Anteil von 15 % und unter Bosutinib nur 5 % der Patienten die Behandlung aufgrund von Therapieversagen oder Krankheitsprogress beenden mussten.

Hinsichtlich der spezifischen Symptome bzw. Diagnosen zeigten sich relevante Nachteile unter Bosutinib in fünf Bereichen, nämlich bei Leberwerten, gastrointestinalen Ereignissen, Herzerkrankungen, Hautausschlägen und Thrombozytopenien.

Das höhere Risiko in Bezug auf eine Erhöhung der Leberwerte wurde dabei übereinstimmend sowohl bei den UE von besonderem Interesse als auch bei der Analyse der häufigen, häufigen schweren und häufigen zum Therapieabbruch führenden UE nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Untersuchungen“) festgestellt. In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass die Dauer der Beeinträchtigungen der Leberfunktion, die in Bezug auf die entsprechenden UE von besonderem Interesse analysiert wurde (siehe Anhang 4-G), im Bosutinib-Arm zumeist deutlich kürzer war als im Imatinib-Arm. Von insgesamt 548 Ereignissen im Bosutinib-Arm und 79 Ereignissen im Imatinib-Arm waren 95 % bzw. 87 % bis zum vorliegenden Datenschnitt wieder abgeklungen. Im Median dauerten diese Ereignisse im Bosutinib-Arm 18 Tage und im Imatinib-Arm 34 Tage. Betrachtet man nur die schweren Beeinträchtigungen der Leberfunktion (153 Ereignisse unter Bosutinib,

15 Ereignisse unter Imatinib), zeigt sich, dass 97 % bzw. 93 % dieser Ereignisse wieder abgeklungen waren und diese im Median jeweils 14 Tage andauerten.

Die beobachteten Effekte bei den gastrointestinalen Ereignissen wurden jeweils im Rahmen der UE von besonderem Interesse sowie im Rahmen der Analyse der häufigen und häufigen schweren UE nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“) bestätigt. Es ist bekannt, dass die Problematik gastrointestinaler Ereignisse, wie etwa Diarrhö, unter Behandlung mit Bosutinib zwar häufig frühzeitig auftritt, jedoch meist nur von kurzer Dauer ist und im weiteren Therapieverlauf zurückgeht. Die als UE von besonderem Interesse betrachteten gastrointestinalen Ereignisse waren in beiden Studienarmen zumeist nur von kurzer Dauer (siehe Anhang 4-G). Von insgesamt 917 Ereignissen im Bosutinib-Arm und 569 Ereignissen im Imatinib-Arm waren 91 % bzw. 84 % beim vorliegenden Datenschnitt wieder abgeklungen, wobei die mediane Dauer bis zur Erholung jeweils 3 Tage betrug. Zudem klangen alle schweren gastrointestinalen Ereignisse (31 unter Bosutinib, 2 unter Imatinib) im Median innerhalb von 6 bzw. 10 Tagen wieder ab.

Bei den Herzerkrankungen ergab sich ein Unterschied zwischen den Studienarmen im Rahmen der SUE bei der Auswertung der häufigen SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Herzerkrankungen“). Hierbei ist zu beachten, dass in der Studie BFORE ein Patientenkollektiv mit vielen älteren Patienten (medianes Alter 53 Jahre) prospektiv beobachtet wurde. Insgesamt war das Risiko für schwerwiegende Herzerkrankungen gering (4 % unter Bosutinib und < 1 % unter Imatinib) und nur drei der Ereignisse führten zum Therapieabbruch.

Des Weiteren zeigten sich relevante Effekte in Bezug auf das Auftreten von Hautausschlag; diese wurden jedoch ausschließlich unter Berücksichtigung nicht schwerwiegender/ nicht schwerer Ereignisse im Rahmen der UE von besonderem Interesse und den Analysen nach SOC und PT (Ereignisse aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“) festgestellt. Auch in Bezug auf Thrombozytopenie wurde ausschließlich unter Berücksichtigung nicht schwerwiegender/ nicht schwerer Ereignisse ein Effekt festgestellt (UE mit dem PT „Thrombozytopenie“).

Insbesondere die Hepatotoxizität und die gastrointestinale Toxizität sind bereits als wichtige Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Bosutinib identifiziert und im Risk Management Plan aufgeführt [45]. Die Fach- und Gebrauchsinformation enthält u. a. entsprechende Warnhinweise und Vorgaben bezüglich möglicher Maßnahmen, wie einer Dosisreduktion oder der Unterbrechung bzw. Beendigung der Therapie, die bei bestimmten UE, insbesondere bei erhöhten Leberwerten und Diarrhö, erforderlich sein können. Auch das Studienprotokoll der Studie BFORE macht detaillierte Angaben zum Umgang mit potenziell arzneimittelinduzierten Leberschäden und sieht eine Überwachung der Laborwerte (u. a. Alaninaminotransferase [ALT], Aspartataminotransferase [AST] und Bilirubin) sowie, bei Überschreiten definierter Schwellenwerte, eine Unterbrechung bzw. einen Abbruch der Behandlung vor [40]. Im Rahmen der Studie BFORE wurden im Bosutinib-Arm bislang keine Fälle einer permanenten Leberschädigung oder leberassoziierte Todesfälle beobachtet (sog. Hy's Law Fälle) und die berichteten UE gingen hauptsächlich auf Erhöhungen von ALT- und

AST-Laborwerten zurück. Allerdings sind ALT- und AST-Erhöhungen für den Patienten i. d. R. nicht direkt spürbar und somit auch nicht zwingend patientenrelevant.

Die Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion als auch der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis zeigen, dass die Ereignisse im Bosutinib-Arm früh im Studienverlauf auftreten (siehe Anhang 4-G). Gastrointestinale Ereignisse wie Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen lassen sich i. d. R. durch (prophylaktische) Gabe von Antidiarrhoika und Antiemetika gut behandeln. Ein effektives Nebenwirkungsmanagement wirkt sich positiv auf die Therapietreue und eine erfolgreiche Behandlung der Erkrankung aus [46].

Den beobachteten Nachteilen stehen Vorteile von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib in Bezug auf Ödeme, insbesondere Periorbitalödeme, sowie in Bezug auf das Auftreten von Muskelspasmen und Myalgien gegenüber, wenngleich diese Effekte auch auf nicht schweren bzw. nicht schwerwiegenden Ereignissen beruhen. Bei den Ödemen zeigte sich ein geringeres Risiko übereinstimmend im Rahmen der UE von besonderem Interesse und bei der Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT (UE aus der SOC „Augenerkrankungen“). Beim vorliegenden Datenschnitt war ein relevanter Teil der im Rahmen der UE von besonderem Interesse betrachteten Ödeme noch persistent. Von den 50 Ödemen im Bosutinib-Arm waren nur 68 % und von den 212 Ödemen im Imatinib-Arm nur 59 % wieder abgeklungen (siehe Anhang 4-G). Die mediane Dauer bei diesen Ereignissen betrug im Bosutinib-Arm 36 Tage und im Imatinib-Arm 42 Tage. Aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass das unter Imatinib-Behandlung beobachtete Auftreten von Ödemen bzw. Periorbitalödemen von den Patienten subjektiv als belastend empfunden wird, so dass die Vermeidung dieser Nebenwirkung einen wichtigen patientenrelevanten Vorteil darstellt.

Der Vorteil unter Bosutinib bei den Muskelspasmen und Myalgien wurde im Rahmen der Auswertung der häufigen UE nach SOC und PT beobachtet (UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“).

Die TKI der zweiten Generation weisen im Vergleich zu Imatinib eine höhere Effektivität hinsichtlich der Schnelligkeit und Tiefe des Ansprechens auf, so auch Bosutinib. Insgesamt sind die beobachteten Nebenwirkungen insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung und der gesteigerten Effektivität von Bosutinib gegenüber Imatinib als gut kontrollierbar und behandelbar einzustufen.

ZUSATZNUTZEN IN DER GESAMTSCHAU

Durch die Verfügbarkeit zielgerichteter TKI wurde die Behandlung der CML revolutioniert und eine tödliche in eine für die Mehrzahl der Patienten chronische Erkrankung gewandelt.

Ein optimales Ansprechen ist in der Behandlung der CML in der CP von großer Bedeutung für die Patienten. Ein frühzeitiges zytogenetisches und molekulares Ansprechen hat einen hohen prognostischen Wert und steht in Zusammenhang mit der Vermeidung der Transformation in die AP oder BK und dem Gesamtüberleben. Ein langfristiges tiefes

molekulares Ansprechen bildet außerdem die Voraussetzung für eine mögliche Beendigung der Therapie unter ärztlicher Überwachung [47].

Analog zu den in der vorliegenden Indikation bereits zugelassenen Zweitgenerations-TKI Nilotinib und Dasatinib, erweist sich auch Bosutinib im Vergleich zu Imatinib als ein effektiverer Bcr-Abl-Inhibitor: Die Zeit bis zum MMR und MR⁴ war unter Bosutinib-Behandlung signifikant kürzer als unter Imatinib-Behandlung. Im Median erreichten die Responder im Bosutinib-Arm das MMR nach 25 Wochen und im Imatinib-Arm nach 39 Wochen. Ein MR⁴ wurde unter Behandlung mit Bosutinib von den Respondern im Median nach 49 Wochen erreicht und unter Behandlung mit Imatinib nach 72 Wochen. Zudem war der Anteil der Patienten in der mITT-Population, die nach 24 Monaten ein MMR aufwiesen, mit 47 % im Bosutinib-Arm im Vergleich zu 37 % im Imatinib-Arm statistisch signifikant höher. Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen gilt als prognostischer Meilenstein [11, 13-15], und ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen stellt nicht nur die Voraussetzung für einen möglichen Therapiestopp dar, sondern ist auch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein anschließendes remissionsfreies Überleben assoziiert [2-4].

Im Hinblick auf die Endpunkte OS, Transformation in die AP/ BK und EFS zeigten sich zum Zeitpunkt des vorliegenden Datenschnitts keine Vor- oder Nachteile unter einer Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Ein Nachweis eines Behandlungseffektes war allerdings zu diesem Zeitpunkt auch nicht zu erwarten, da die Daten zur Beurteilung dieser Endpunkte noch nicht reif sind.

Den beobachteten Nutzenaspekten stehen Nachteile in der Nutzendimension UE gegenüber. Entsprechende Effekte ergaben sich in Bezug auf Leberwerte, gastrointestinale Ereignisse, Herzerkrankungen, Hautausschlag und Thrombozytopenie. Es handelt sich jedoch bei diesen Ereignissen, insbesondere in Hinblick auf die Hepatotoxizität und gastrointestinale Toxizität, um bereits bekannte Risiken, die in der Fach- und Gebrauchsinformation beschrieben und durch geeignete Überwachungsmaßnahmen und eine unterstützende Behandlung gut kontrollierbar und behandelbar sind.

In Bezug auf die Erhebung des Gesundheitszustandes gemäß EQ-5D VAS und die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß FACT-Leu zeigten sich keine Hinweise auf eine Verschlechterung unter Therapie mit Bosutinib gegenüber Imatinib. Insgesamt sind die beobachteten Schadensaspekte insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung als gut handhabbar einzustufen.

Darüber hinaus bestehen bei den UE hinsichtlich Ödemen bzw. Periorbitalödemen sowie Muskelspasmen und Myalgien Vorteile von Bosutinib gegenüber Imatinib.

In der Behandlung der CML sind Komorbiditäten der Patienten bedeutsame Faktoren, die zur Mortalität beitragen und durch Nebenwirkungen der Behandlung noch verschlimmert werden können [11, 48]. Da die Nebenwirkungen und die Verträglichkeit eines bestimmten TKI von Patient zu Patient unterschiedlich sein können und eine Dosisreduktion oder –unterbrechung zur Sicherstellung einer möglichst effektiven Behandlung möglichst vermieden werden sollte,

ist ein gutes Nebenwirkungs-Management unabdingbar [46]. Bei der Therapieplanung sollten daher Komorbiditäten und die jeweiligen Sicherheitsprofile der TKI unbedingt berücksichtigt werden [11].

Imatinib ruft überwiegend leichte bis moderate, aber persistierende Nebenwirkungen hervor, die zum Teil die Lebensqualität negativ beeinflussen, wie z. B. Gewichtszunahme, Fatigue, periphere und periorbitale Ödeme, Knochen- und Muskelschmerzen und Übelkeit [11].

Die pulmonal-arterielle Hypertonie ist eine seltene Komplikation der Dasatinib-Behandlung, welche somit bei Patienten mit Lungenerkrankungen oder unkontrollierter Hypertonie – und einem damit einhergehenden Risiko für die Entwicklung von Pleura-Ergüssen – vermieden werden sollte. Außerdem inhibiert Dasatinib die Thrombozyten-Funktion, so dass Patienten, die zusätzlich einer Therapie mit Blutgerinnungshemmern bedürfen, ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen aufweisen [11].

Nilotinib wird mit dem Auftreten von Hyperglykämien assoziiert und sollte daher bei Patienten mit schlecht eingestelltem Diabetes mellitus nur mit Vorsicht eingesetzt werden. Auch bei Patienten mit Risikofaktoren wie koronaren, zerebrovaskulären oder peripheren arteriellen Erkrankungen ist Vorsicht bei der Anwendung von Nilotinib geboten, da Nilotinib mit Nebenwirkungen wie ischämischer Herzerkrankung, ischämischen zerebrovaskulären Ereignissen und peripherer arterieller Verschlusskrankheit assoziiert wird [11].

Ungeachtet dessen kommt es bei den meisten Patienten unter einer TKI-Therapie zu Nebenwirkungen, die normalerweise zu einem frühen Zeitpunkt auftreten und i. d. R. im Laufe der Zeit nachlassen. Die Nebenwirkungen sind meist nicht schwerwiegend und lassen sich mit einfachen Mitteln gut behandeln bzw. beherrschen. Unterstützende Maßnahmen und die Behandlung schwerer Nebenwirkungen im Rahmen eines effektiven Nebenwirkungsmanagements dienen der Förderung der Therapietreue, die im Rahmen einer konsequenten medikamentösen Therapie der CML absolut unerlässlich für eine gute Krankheitskontrolle ist, und bei den meisten Patienten auch der Verbesserung der Lebensqualität [46].

Bosutinib erweitert das Spektrum der verfügbaren TKI für die Behandlung von neu diagnostizierten erwachsenen Patienten mit Ph⁺ CML in der CP um eine effektive Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Verträglichkeitsprofil und hilft so, den therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapeutika zu decken, die unter Berücksichtigung ihres jeweiligen Sicherheitsprofils entsprechend den Therapiezielen, dem Alter und den Komorbiditäten der Patienten eingesetzt werden können. Bosutinib ist ein gut untersuchtes Arzneimittel, für das nun, neben den bereits verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit für die Behandlung der Ph⁺ CML in der Zweitlinie, auch Ergebnisse für die Behandlung der neu diagnostizierten Ph⁺ CML in der CP vorliegen. Des Weiteren stehen im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers neben der Studie BFORE auch Daten aus der Studie BELA zur Verfügung, einer weiteren RCT bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP. Diese Studie bietet ebenfalls einen Vergleich zu Imatinib und wurde, wengleich die Dosierung von Bosutinib in der Studie BELA von der zugelassenen

Dosierung im hier vorliegenden Anwendungsgebiet abweicht, von der EMA im Rahmen der Zulassung ergänzend betrachtet [49]. Der primäre Endpunkt in der Studie BELA (CCyR nach 12 Monaten) wurde zwar nicht erreicht, allerdings sind die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und der Sicherheit weitgehend vergleichbar mit der Studie BFORE und stützen diese somit. Insbesondere beim MMR zeigte sich auch in der Studie BELA ein signifikanter Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib [50].

In der Gesamtschau ist nach Abwägung der Nutzen- und Schadensaspekte der **Zusatznutzen** von Bosutinib gegenüber Imatinib als **gering** einzustufen. Eine vollständige Bilanzierung aller Nutzens- und Schadensaspekte zum jetzigen Zeitpunkt wird einigen bedeutsamen Therapiezielen noch nicht gerecht. So steht eine abschließende Bewertung in Bezug auf das OS, das EFS, die Vermeidung der Transformation in die AP/BK und die Dauer des Ansprechens noch aus. Um diesem Umstand Rechnung zu tragen, wird die Aussagesicherheit insgesamt auf der Ebene eines **Anhaltspunktes** eingestuft.

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

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

Tabelle 4-75: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
CP: chronische Phase; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²¹, Molenberghs 2010²²). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE)

²¹ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

²² Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

(Burzykowski 2006²³) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁴) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

²³ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁴ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-76: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
BFORE (AV001, B1871053)	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [28] • Zusatzauswertungen [51] • Publikationen [29] • Registereinträge [30-33]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Ltd. Fachinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2018. 2018.
2. Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. J Cancer Res Clin Oncol. 2018. Epub 2018/02/23.
3. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Medina de Almeida A, Janssen JWM, et al. "Duration of Deep Molecular Response" Has Most Impact on the Success of Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia - Results from the EURO-SKI Trial. Abstract no. 313. ASH 59th Annual Meeting & Exposition; Atlanta (GA).2017.
4. Shah NP, García Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, Larson SM, Saussele S, Rea D, et al. Dasatinib Discontinuation in Patients (Pts) with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) and Stable Deep Molecular Response (DASFREE). ASH 59th Annual Meeting & Exposition; Atlanta (GA).2017.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Stand: Zuletzt geändert durch Art. 3 G v. 4.5.2017 I 1050. 2014. Verfügbar unter: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 29.11.2017]
6. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc. 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80 - Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie (Rapid Report). Stand: 21.11.2011. 2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf. [Zugriff am: 29.11.2017]
8. Deininger M, O'Brien C, Guilhot F, al. e. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for

- Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts). 2009;114:Abstract 1126.
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
 10. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2013. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>. [Zugriff am: 29.09.2017]
 11. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl_4):iv41-iv51. Epub 2017/09/09.
 12. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition specific guidance. 2015. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf. [Zugriff am: 19.03.2018]
 13. Schmitt K, Brümmerhof TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. Arzneimitteltherapie. 2016;34(1/2):3-12.
 14. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). Leukemia. 2012;26(9):2096-102. Epub 2012/03/27.
 15. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. J Clin Oncol. 2012;30(3):232-8. Epub 2011/11/10.
 16. Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. Blood Rev. 2011;25(3):139-46. Epub 2011/03/23.
 17. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). Blood. 2010;116(19):3758-65. Epub 2010/08/04.
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Bosutinib. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2013. 2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 29.11.2017]
 19. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. Lancet. 2007;370(9584):342-50. Epub 2007/07/31.

20. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(7):114-21. Epub 2010/03/12.
21. EuroQoL Group. EQ-5D-5L User Guide - Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Stand: April 2015. 2015. Verfügbar unter: https://euroqol.org/wp-content/uploads/2016/09/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf. [Zugriff am: 29.11.2017]
22. Szende A, Janssen B, Cabases J. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, Heidelberg, New York, London: Springer Open; 2014.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Beschluss vom 21. Juli 2016. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2652/2016-07-21_AM-RL-XII_Ibrutinib_D-212_BAnz.pdf. [Zugriff am: 19.02.2018]
24. 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. Epub 2007/12/25.
25. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S, et al. Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy--Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. Value Health. 2012;15(8):1051-8. Epub 2012/12/19.
26. Trask PC, Cella D, Besson N, Kelly V, Masszi T, Kim DW. Health-related quality of life of bosutinib (SKI-606) in imatinib-resistant or imatinib-intolerant chronic phase chronic myeloid leukemia. Leuk Res. 2012;36(4):438-42. Epub 2011/11/01.
27. 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. Epub 2003/12/18.
28. Avillion Development 1 Limited. Full Clinical Study Report Version 2.0. Protocol Number AV001. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2017.
29. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. J Clin Oncol. 2017;JCO2017747162. Epub 2017/11/02.
30. ClinicalTrials.gov. NCT02130557 - A Multicenter Phase 3, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2018. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02130557>. [Zugriff am: 28.02.2018]
31. WHO ICTRP. EUCTR2013-005101-31-BE - A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2017. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005101-31-BE>. [Zugriff am: 28.02.2018]
32. WHO ICTRP. DRKS00007133 - A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myelogenous Leukemia (CML). 2018. Verfügbar unter:

- <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00007133>. [Zugriff am: 28.02.2018]
33. EU-CTR. 2013-005101-31 - A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2014. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-005101-31/BE>. [Zugriff am: 28.02.2018]
 34. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72. Epub 1999/07/15.
 35. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol*. 2011;730:33-61. Epub 2011/03/25.
 36. Högglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S241-7. Epub 2015/03/31.
 37. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (rohe Rate) in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen im Jahr 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 14.02.2018]
 38. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht (alle Altersgruppen) in den Jahren 2010 - 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 14.02.2018]
 39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 519: Axitinib (Nierenzellkarzinom). Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1833/2017-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Axitinib-D-278.pdf. [Zugriff am: 19.03.2018]
 40. Pfizer Inc. Clinical Study Protocol Version 3.1. Protocol Number AV001. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. Protocol Number: AV001. Global Protocol Amendment 3.1. Date: 07 December 2016. 2016.
 41. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Glivec® (Imatinib) Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
 42. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tasigna® (Nilotinib) 50/200 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2017. 2017.
 43. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL® (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017. 2017.
 44. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27. Epub 2017/03/09.
 45. Pfizer Inc. Bosulif (Bosutinib) EU Risk Management Plan, Version 4.1. Date of final sign off: 14 December 2017. 2017.
 46. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Ponatinib und Bosutinib: Der Umgang mit den Nebenwirkungen bei der Behandlung der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML). Infoblatt der DLH. Stand: Januar 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.leukaemie-hilfe.de/nc/dlh-infoblaetter.html?tx_drblob_pi1%5BdownloadUid%5D=304. [Zugriff am: 20.02.2018]

47. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Chronic Myeloid Leukemia. Version 4.2018 - January 24, 2018. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml_blocks.pdf. [Zugriff am: 12.03.2018]
48. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-9. Epub 2015/04/29.
49. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report - Bosulif (Bosutinib). Procedure No. EMEA/H/C/002373/II/0025/G. 2018.
50. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I, Giskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-92. Epub 2012/09/06.
51. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE. 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁵] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

²⁵ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

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

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2018
Zeitsegment	Januar 2018
Suchfilter	Es wurde kein Filter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid/	1.531
2	exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	320
3	exp Leukemia, Myeloid, Chronic-Phase/	67
4	exp Philadelphia Chromosome/	34
5	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	1.562
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	2.746
7	(Bosutinib or Bosulif or SKI-606 or PF-05208763).mp.	58
8	6 and 7	52

Datenbankname	Embase Classic+Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2018
Zeitsegment	1947 bis 27.02.2018
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [6]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp chronic myeloid leukemia/	41.909
2	exp BCR ABL protein/	10.790
3	exp Philadelphia 1 chromosome/	6.418
4	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	65.311
5	1 or 2 or 3 or 4	66.567
6	exp bosutinib/	1.888
7	(Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.	1.953
8	6 or 7	1.953
9	random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.	1.532.771
10	5 and 8 and 9	123

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE® Daily and Ovid MEDLINE®
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	28.02.2018
Zeitsegment	1946 bis heute
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong <i>et al.</i> 2006 [6]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Leukemia, Myeloid/ or exp Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive/	88.204
2	exp Fusion Proteins, bcr-abl/	5.894
3	exp Philadelphia Chromosome/	2.491
4	(chronic myelo* leuk?em* or CML or BCR-ABL or Philadelphia chromosome).mp.	36.116
5	1 or 2 or 3 or 4	101.281
6	(Bosutinib or Bosulif or SKI606 or SKI-606 or PF-05208763).mp.	404
7	randomized controlled trial.pt. or (randomized or placebo).mp.	786.912
8	5 and 6 and 7	33

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	28.02.2018
Suchstrategie	"Chronic Myeloid Leukemia" OR CML OR BCR-ABL [Condition/Disease] Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4 [Intervention/Treatment]
Treffer	21

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	28.02.2018
Suchstrategie	Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4 [BASIC SEARCH] ALL [Recruitment Status]
Treffer	63 (145 records)

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	28.02.2018
Suchstrategie	((chronic myeloid leukemia) OR CML OR BCR-ABL) AND (Bosutinib OR Bosulif OR SKI-606 OR PF-05208763 OR 380843-75-4)
Treffer	12

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm
Datum der Suche	28.02.2018
Suchstrategie	?Bosutinib? [Active Substance] ODER ?Bosutinib? [Product name/code] ODER ?Bosutinib? [Textfelder] ODER ?Bosulif? [Active Substance] ODER ?Bosulif? [Product name/code] ODER ?SKI-606? [Active Substance] ODER ?SKI-606? [Product name/code] ODER ?PF-05208763? [Product name/code] ODER ?380843-75-4? [CAS-Nummer]
Treffer	7

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cortes, J. E.; Jean Khoury, H.; Kantarjian, H.; Brummendorf, T. H.; Mauro, M. J.; Matczak, E.; Pavlov, D.; Aguiar, J. M.; Fly, K. D.; Dimitrov, S.; Leip, E.; Shapiro, M.; Lipton, J. H.; Durand, J. B. Gambacorti-Passerini, C.. 2016. Long-term evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. American Journal of Hematology, 91(6): 606-16	A2 Intervention falsch

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00261846	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261846	A5 Studientyp falsch
2	NCT00574873	Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574873	A2 Intervention falsch
3	NCT00759837	Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2009 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759837	A5 Studientyp falsch
4	NCT00811070	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811070	A5 Studientyp falsch
5	NCT01374139	Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ClinicalTrials.gov. 2011 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01374139	A1 Patientenpopulation falsch
6	NCT01903733	Bosutinib Treatment Extension Study Only For Subjects With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Participated In Bosutinib Studies B1871006 Or B1871008. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01903733	A5 Studientyp falsch
7	NCT02058277	A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ClinicalTrials.gov. 2014 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02058277	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
8	NCT02228382	Safety And Efficacy Study Of Bosutinib In Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated With One Or More Tyrosine Kinase Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02228382	A5 Studientyp falsch
9	NCT02269267	The Life After Stopping Tyrosine Kinase Inhibitors Study (The LAST Study). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02269267	A5 Studientyp falsch
10	NCT02311998	Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive Philadelphia-Chromosome (PC) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311998	A5 Studientyp falsch
11	NCT02445742	CML Treated With Bosutinib After Relapse. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02445742	A5 Studientyp falsch
12	NCT02501330	Safety And Efficacy Of Bosutinib. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501330	A5 Studientyp falsch
13	NCT02546375	A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546375	A5 Studientyp falsch
14	NCT02638467	Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638467	A5 Studientyp falsch
15	NCT02782403	Axitinib and Bosutinib for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic, Accelerated or Blastic Phases. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02782403	A2 Intervention falsch
16	NCT02810990	Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810990	A5 Studientyp falsch
17	NCT02906696	Bosutinib Dose-Optimization Study in Chronic Myeloid Leukemia (CML). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02906696	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
18	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106779	A2 Intervention falsch
19	NCT03128411	Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128411	A5 Studientyp falsch
20	NCT03205267	Phase II Study Testing the Tolerability and the Efficacy of Bosutinib in Chronic Phase CML Patients. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205267	A5 Studientyp falsch
WHO ICTRP			
21	EUCTR2005-004230-40-DE	A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004230-40-DE	A5 Studientyp falsch
22	EUCTR2005-005543-25-MT	Phase II Study of SKI-606 in Subjects with Advanced or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-005543-25-MT	A1 Patientenpopulation falsch
23	EUCTR2007-003780-50-DE	Comparison of Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2007-003780-50-DE	A2 Intervention falsch
24	EUCTR2008-002457-20-ES	„Estudio de fase 2, aleatorizado y abierto, de bosutinib administrado en combinación con exemestano frente a exemestano solo como tratamiento de segunda línea en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama RE+/Pg+/erbB2- localmente avanzado o metastático“. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-002457-20-ES	A1 Patientenpopulation falsch
25	EUCTR2008-006252-21-HU	A Phase 2, Randomized, Open-label Study of Bosutinib Administered in Combination With Letrozole Versus Letrozole Alone as First Line Therapy in Post-Menopausal Women With Locally Advanced or Metastatic ER+/PgR+/erbB2- Breast Cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-006252-21-HU	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
26	EUCTR2009-011878-15-HU	A phase ½, open-label study of bosutinib administered in combination with capecitabine in subjects with solid tumor and ErbB2 negative locally advanced or metastatic breast cancer. ICTRP. 2012. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-011878-15-HU	A1 Patientenpopulation falsch
27	EUCTR2013-000691-15-IT	EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000691-15-IT	A5 Studientyp falsch
28	EUCTR2013-003250-25-SE	Safety and Efficacy Study of Bosutinib in Patients With Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with one or two more Tyrosine Kinase Inhibitors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003250-25-SE	A5 Studientyp falsch
29	EUCTR2013-004323-37-ES	Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004323-37-ES	A5 Studientyp falsch
30	EUCTR2014-003126-40-IT	Stem cells transplant from matched donor in patients with chronic myeloid leukemia who do not improve with TKI therapy. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003126-40-IT	A5 Studientyp falsch
31	EUCTR2014-005341-44-AT	Tumor profiling. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005341-44-AT	A5 Studientyp falsch
32	EUCTR2014-005531-13-DE	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, Nilotinib or Dasatinib therapy, „Bosutinib Dose Optimization Study - BODO-Study“. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-005531-13-DE	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
33	EUCTR2016-002461-66-HU	A Phase 3 study comparing treatment of patients with Chronic Myelogenous Leukemia with ABL001 versus Bosutinib. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002461-66-HU	A1 Patientenpopulation falsch
34	CTRI/2009/091/000362	Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000362	A1 Patientenpopulation falsch
35	CTRI/2009/091/000491	A clinical trial to study the effects of Bosutinib (SKI-606) compared with Imatinib in patients newly diagnosed with philadelphia chromosome positive chronic myelogenous leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000491	A2 Intervention falsch
36	CTRI/2009/091/000583	A clinical trial to see the effect of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2009/091/000583	A5 Studientyp falsch
37	NCT00195260	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Advanced Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00195260	A1 Patientenpopulation falsch
38	NCT00319254	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Subjects With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00319254	A1 Patientenpopulation falsch
39	NCT00406406	Study Evaluating SKI-606 Administered to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00406406	A1 Patientenpopulation falsch
40	NCT00434486	Study Evaluating Drug Interaction Between Multiple Doses of Ketoconazole and a Single Dose of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00434486	A1 Patientenpopulation falsch
41	NCT00499538	Study Evaluating 3 New Formulations of SKI-606 in Healthy Adult Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00499538	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
42	NCT00574873	Compare Bosutinib To Imatinib In Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive CML. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00574873	A2 Intervention falsch
43	NCT00721474	Study to Determine the Effect of a High-Fat Meal on the Relative Bioavailability and Pharmacokinetics of a Single Dose of Bosutinib Administered Orally to Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00721474	A1 Patientenpopulation falsch
44	NCT00725426	Effect of Rifampin on Bosutinib When Both Are Given to Healthy People. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00725426	A1 Patientenpopulation falsch
45	NCT00757341	Study Evaluating The Mass Balance And Metabolic Disposition Of SKI-606. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00757341	A1 Patientenpopulation falsch
46	NCT00759837	Study Evaluating The Pharmacokinetics (PK) And Safety Of Bosutinib In Subjects With Liver Disease And In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00759837	A5 Studientyp falsch
47	NCT00777530	Study Evaluating Ascending Single-Dose Of Bosutinib Administered With Multiple Doses Of Ketoconazole To Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00777530	A1 Patientenpopulation falsch
48	NCT00793546	Study Evaluating Bosutinib-Exemestane Combination Vs Exemestane Alone in Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00793546	A1 Patientenpopulation falsch
49	NCT00811070	Study Evaluating SKI-606 (Bosutinib) In Japanese Subjects With Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00811070	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
50	NCT00880009	Study Evaluating Bosutinib-Letrozole Combination Versus Letrozole Alone In Post Menopausal Women With Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00880009	A1 Patientenpopulation falsch
51	NCT00914121	Study Evaluating The Effect of Bosutinib (SKI-606) On Cardiac Repolarization (Rhythms Of The Heart). ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00914121	A1 Patientenpopulation falsch
52	NCT00934674	Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00934674	A1 Patientenpopulation falsch
53	NCT00952913	Study Evaluating The Potential Effect Of Lansoprazole On The Pharmacokinetics Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00952913	A1 Patientenpopulation falsch
54	NCT00959946	Study Of Bosutinib With Capecitabine In Solid Tumors And Locally Advanced Or Metastatic Breast Cancer. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00959946	A1 Patientenpopulation falsch
55	NCT01001936	Study Evaluating SKI-606 in Subject With Solid Tumors. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01001936	A1 Patientenpopulation falsch
56	NCT01025570	A Study Evaluating Gemcitabine Plus Bosutinib for Patients With Resected Pancreatic Cancer. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01025570	A1 Patientenpopulation falsch
57	NCT01080365	Study Comparing Two Different Tablet Formulations Of Bosutinib Under Fed Conditions. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01080365	A1 Patientenpopulation falsch
58	NCT01233869	Bosutinib For Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233869	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
59	NCT01233882	Bosutinib In Subjects With Renal Impairment. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01233882	A1 Patientenpopulation falsch
60	NCT01331291	Bosutinib in Adult Patients With Recurrent Glioblastoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01331291	A1 Patientenpopulation falsch
61	NCT01374139	Bioequivalence And Food Effect Study Of Bosutinib In Healthy Subjects. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01374139	A1 Patientenpopulation falsch
62	NCT01903733	Bosutinib Treatment Extension Study Only For Subjects With Chronic Myeloid Leukemia (CML) Who Have Previously Participated In Bosutinib Studies B1871006 Or B1871008. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01903733	A2 Intervention falsch
63	NCT02058277	A Drug Interaction Study Between Bosutinib And Aprepitant In Healthy Volunteers. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02058277	A1 Patientenpopulation falsch
64	NCT02102633	Drug Interaction Study Between Bosutinib And Dabigatran. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02102633	A1 Patientenpopulation falsch
65	NCT02192294	Absolute Bioavailability Of Bosutinib. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02192294	A1 Patientenpopulation falsch
66	NCT02311998	Phase I/II Study of Bosutinib in Combination With Inotuzumab Ozogamicin in CD22-positive Philadelphia-Chromosome (PC) Positive Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) and Chronic Myeloid Leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02311998	A2 Intervention falsch
67	NCT02445742	CML Treated With Bosutinib After Relapse. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02445742	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
68	NCT02501330	Safety And Efficacy Of Bosutinib. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501330	A5 Studientyp falsch
69	NCT02546375	A Study To Describe The Real World Use Of Bosutinib In The UK And Netherlands. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02546375	A5 Studientyp falsch
70	NCT02638467	Allogeneic Stem Cell Transplantation in Chronic Myeloid Leukemia Failing TKIs Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02638467	A5 Studientyp falsch
71	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02693535	A1 Patientenpopulation falsch
72	NCT02782403	Axitinib and Bosutinib for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Chronic, Accelerated or Blastic Phases. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02782403	A5 Studientyp falsch
73	NCT02810990	Bosutinib in Elderly Chronic Myeloid Leukemia. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02810990	A5 Studientyp falsch
74	NCT02906696	Bosutinib Dose-Optimization Study in Chronic Myeloid Leukemia (CML). ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02906696	A5 Studientyp falsch
75	NCT02921477	Study for the Use of TKIs for Treatment of Cognitive Decline Due to Degenerative Dementias. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02921477	A1 Patientenpopulation falsch
76	NCT03023319	Bosutinib in Combination With Pemetrexed in Patients With Selected Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03023319	A1 Patientenpopulation falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
77	NCT03106779	Study of Efficacy of CML-CP Patients Treated With ABL001 Versus Bosutinib, Previously Treated With 2 or More TKIs. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03106779	A2 Intervention falsch
78	NCT03128411	Study of Bosutinib in Japanese Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03128411	A5 Studientyp falsch
79	NCT03297606	Canadian Profiling and Targeted Agent Utilization Trial (CAPTUR). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297606	A1 Patientenpopulation falsch
80	NTR5501	Bosutinib study in patients with pediatric CML. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5501	A1 Patientenpopulation falsch
81	PER-020-14	AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=PER-020-14	A5 Studientyp falsch
EU-CTR			
82	2005-004230-40	A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. EU-CTR. 2006 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004230-40	A5 Studientyp falsch
83	2007-003780-50	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia. EU-CTR. 2008 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003780-50	A2 Intervention falsch
84	2013-000691-15	AN OPEN-LABEL BOSUTINIB TREATMENT EXTENSION STUDY FOR SUBJECTS WITH CHRONIC MYELOID LEUKEMIA (CML) WHO HAVE PREVIOUSLY PARTICIPATED IN BOSUTINIB STUDIES B1871006 OR B1871008. EU-CTR. 2013 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000691-15	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
85	2013-000706-36	A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic EU-CTR. 2013 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000706-36	A1 Patientenpopulation falsch
86	2013-003250-25	A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors. EU-CTR. 2014 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003250-25	A5 Studientyp falsch
87	2013-004323-37	Single nucleotide polymorphism association with response and toxic effects in patients with Ph+ CP-CML treated with bosutinib after relapse or intolerance to previous treatment.. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004323-37	A5 Studientyp falsch
88	2014-003126-40	Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from a matched donor in patients with chronic myeloid leukemia failing to gain normal hemopoiesis under TKIs therapy. EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003126-40	A5 Studientyp falsch
89	2014-005531-13	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, EU-CTR. 2015 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005531-13	A5 Studientyp falsch
90	2015-002916-34	A phase I/II study of Bosutinib in pediatric patients with Chronic Myeloid Leukemia who are resistant or intolerant to at least one prior Tyrosine Kinase Inhibitor therapy, ITCC-054/AAML1621. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002916-34	A1 Patientenpopulation falsch
91	2015-003502-16	Treatment optimization for patients with chronic myeloid leukemia (CML) with treatment naïve disease (1st line) and patients with resistance or intolerance against alternative Abl-Kinase Inhibitors.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003502-16	A2 Intervention falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
92	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyro.... EU-CTR. 2017 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002461-66	A1 Patientenpopulation falsch
PharmNet.Bund			
93	2005-004230-40	A Phase ½ Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. PharmNet.Bund. 2005 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp falsch
94	2007-003780-50	A Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Subjects With Newly Diagnosed Chronic Phase Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myelogenous Leukemia. PharmNet.Bund. 2007 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention falsch
95	2013-000706-36	A Phase 2 Single Arm, Multicenter Trial to Evaluate the Efficacy of the BiTE® Antibody Blinatumomab in Adult Subjects with Relapsed/Refractory Philadelphia Positive B-precursor Acute Lymphoblastic Leukemia (Alcantara Study). PharmNet.Bund. 2013 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation falsch
96	2013-003250-25	A Phase 4 Safety and Efficacy Study of Bosutinib (Bosulif®) in Patients with Philadelphia Chromosome Positive Chronic Myeloid Leukemia Previously Treated with One or More Tyrosine Kinase Inhibitors - Eine Sicherheits- und Wirksamkeitsstudie der Phase IV zu Bosutinib (Bosulif®) bei Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie, die zuvor mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor behandelt wurde. PharmNet.Bund. 2013 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp falsch
97	2014-005531-13	Multicenter, open-label single arm phase II study testing the tolerability and the efficacy of Bosutinib step-in dosing in Chronic Phase CML patients intolerant or refractory to previous Imatinib, Nilotinib or Dasatinib therapy, „Bosutinib Dose Optimization Study - BODO-Study“ - Multizentrische, offene einarmige Phase II Studie, welche die Verträglichkeit und Wirksamkeit von Bosutinib mit initialer langsamer Dosisteigerung testet bei CML-Patienten, die sich refraktär oder intolerant auf eine Therapie mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib gezeigt haben.. PharmNet.Bund. 2014 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A5 Studientyp falsch

Nr.	Studienbezeichnung	Titel	Ausschlussgrund
98	2015-003502-16	Treatment optimization for patients with chronic myeloid leukemia (CML) with treatment naïve disease (1st line) and patients with resistance or intolerance against alternative Abl-Kinase Inhibitors (>=2nd line) - Behandlungsoptimierung für Patienten mit chronischer myeolischer Leukämie (CML) mit Behandlung der natürlichen Krankheit (1. Linie) und Patienten mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber der alternativen Abl-Kinase Hemmer (>=2. Linie). PharmNet.Bund. 2015 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A2 Intervention falsch
99	2016-002461-66	A phase 3, multi-center, open-label, randomized study of oral ABL001 versus bosutinib in patients with Chronic Myelogenous Leukemia in chronic phase (CML-CP), previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors. PharmNet.Bund. 2016 [Zugriffsdatum: 28.02.2018]. Verfügbar unter: http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html	A1 Patientenpopulation falsch

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-77 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-77 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BFORE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Ziel/Fragestellung:</u> Vergleich des Anteils an Patienten mit MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) im Bosutinib-Arm mit dem Anteil im Imatinib-Arm bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP mit b2a2- und/oder b3a2-Transkripten</p> <p><u>Hypothese:</u> Die Nullhypothese besagt, dass kein Unterschied zwischen dem Anteil an Patienten mit MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) zwischen dem Bosutinib-Arm und dem Imatinib-Arm besteht. Die Alternativhypothese besagt, dass der Anteil an Patienten mit MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) im Bosutinib-Arm höher ist als im Imatinib-Arm.</p>
Methoden		
3	Studiendesign	Siehe unten.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<ul style="list-style-type: none"> – Multinationale, randomisierte, kontrollierte, unverblindete, Phase-3-Überlegenheitsstudie mit zwei parallelen Behandlungsgruppen – Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Bosutinib vs. Imatinib) – Geplante Studiendauer: insgesamt ca. 6 Jahre bzw. ca. 5 Jahre ab Einschluss des letzten Patienten <ul style="list-style-type: none"> ○ ca. 12 Monate (52 Wochen) Patienten-Rekrutierung ○ ca. 12 Monate (48 Wochen) Behandlung pro Patient (Core-Treatment-Phase) ○ ca. 4 Jahre (192 Wochen) Behandlung/Nachbeobachtung pro Patient (Extensionsphase)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Änderung 1 vom 06.03.2014:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Hinzunahme von Ausschlusskriterien zum Ausschluss von Patienten mit vorangegangener maligner Erkrankung, unkontrollierter Hypomagnesiämie oder Hypokalzämie sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die an anderen klinischen Studien teilnehmen, schwanger sind oder planen schwanger zu werden, ein Kind zu zeugen oder zu stillen.</p> <p><u>Änderung 2 vom 14.01.2015:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Überarbeitung der Ausschlusskriterien zur Klarstellung der Zulässigkeit des Gebrauchs von Hydroxyharnstoff und/ oder Anagrelid, des Ausschlusses von Patienten mit HIV, Hepatitis und Lebererkrankungen, der Regularien bei Teilnahme an vorherigen klinischen Studien sowie zur Korrektur formaler Details. - Ergänzung eines Risk/Benefit-Statements, um regulatorischen Vorgaben nachzukommen. - Festlegung der Population für die Analyse des primären Endpunktes (Patienten mit b2a2- oder b3a2-Transkripten)
4	Probanden / Patienten	Siehe unten.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Molekulare Diagnose der CML in der CP ≤ 6 Monate (seit Erstdiagnose) <ul style="list-style-type: none"> o Diagnose der CML in der CP mittels molekularer Bestätigung durch Detektion des BCR-ABL-Rearrangements zum Zeitpunkt des Screenings (zytogenetischer Ph⁺ Nachweis nicht erforderlich); die CML in der CP wurde gemäß ELN-Definition diagnostiziert: <ol style="list-style-type: none"> a) < 15 % Blasten im peripherischen Blut und Knochenmark b) < 30 % Blasten und Pro-Myelozyten im peripherischen Blut und Knochenmark c) < 20 % Basophilie im peripherischen Blut d) $\geq 100 \times 10^9/l$ Thrombozyten e) Keine Anzeichen für extramedulläre Erkrankung mit Ausnahme von Hepatosplenomegalie UND f) Keine frühere Diagnose einer CML in der AP oder BK o Prüfung des Philadelphia-Chromosom-Status beim Screening; sowohl Einschluss von Patienten mit Ph⁺ als auch von Patienten mit Ph⁻ zulässig 2. Adäquate Leber- und Nierenfunktion: AST/ALT $\leq 2,5 \times$ ULN bzw. $\leq 5 \times$ ULN, sofern der Wert auf eine Beeinträchtigung der Leber durch die Leukämie zurückgeführt wird

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Gesamtbilirubin $\leq 2,0 \times \text{ULN}$ (solange nicht auf das Gilbert-Syndrom zurückzuführen) ○ Kreatinin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ <ol style="list-style-type: none"> 3. Fähigkeit, Tabletten oral einzunehmen 4. ECOG-Performance-Status von 0 oder 1 5. Alter ≥ 18 Jahre 6. Negativer Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von 2 Wochen vor erster Einnahme der Studienmedikation bei gebärfähigen Frauen. Bereitschaft von gebärfähigen Frauen und ihren Partnern, während der Studie für ≥ 28 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation eine effektive Verhütungsmethode zu verwenden. 7. Fähigkeit, eine unterschriebene Einverständniserklärung abzugeben, bevor jegliche studienbezogenen Screening-Untersuchungen durchgeführt werden <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jegliche vorhergehende Behandlung der CML einschließlich TKIs, mit Ausnahme von Hydroxyharnstoff und/ oder Anagrelid, welche bis zu 6 Monate vor Studieneintritt angewendet werden durften (Unterzeichnung ICF), sofern sie dafür in der Region des Patienten zugelassen waren 2. Jegliche vorhergehende oder bestehende Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems, einschließlich leptomeningealer Leukämie 3. Hypersensitivität gegenüber der aktiven Substanz oder einem der folgenden Arzneistoffträger: Mikrokristalline Zellulose (E460), vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose (E468), Poloxamer 188, Polyvinylpyrrolidon (E1201), Magnesiumstearat (E470b), Polyvinylalkohol, Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Magnesiumsilikathydrat (E553b), Eisenoxidgelb (E172) 4. Ausschließlich extramedulläre Erkrankung 5. Größerer chirurgischer Eingriff oder Radiotherapie innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung 6. Begleitender Gebrauch von oder Bedarf für Medikationen, die bekanntermaßen QT-Intervall-verlängernd wirken 7. Vorangegangene klinisch signifikante oder unkontrollierte Herzerkrankungen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Vorangegangenes oder bestehendes kongestives Herzinsuffizienz ○ Unkontrollierte Angina oder Hypertonie innerhalb der letzten 3 Monate ○ Myokardinfarkt (innerhalb der letzten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 Monate)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Klinisch signifikante ventrikuläre Arrhythmie (wie z. B. ventrikuläre Tachykardie, Kammerflimmern oder Torsades de pointes) ○ Diagnostizierte oder vermutete kongenitale oder erworbene Vorgeschichte eines verlängerten QT-Intervalls- oder verlängertes QTc (QTcF sollte 500 Millisekunden nicht übersteigen) ○ Unerklärte Synkopen <p>8. Bekannte HIV-Seropositivität, akute oder chronische Hepatitis B, Hepatitis C, Zirrhose oder Evidenz einer dekompensierten Lebererkrankung. Einschluss von Patienten mit überwundener Hepatitis B erlaubt.</p> <p>9. Kürzlich aufgetrennte oder bestehende signifikante gastrointestinale Funktionsstörung, z. B. Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, vorangegangene vollständige oder partielle Magenresektion</p> <p>10. Vorangegangene andere maligne Erkrankung innerhalb von 5 Jahren, mit Ausnahme von Basalzellenkarzinom, Zervixkarzinom in situ oder Krebserkrankungen im Stadium 1 oder 2, die als adäquat behandelt betrachtet werden und sich mindestens seit 12 Monaten in Komplettremission befinden</p> <p>11. Unkontrollierte Hypomagnesiämie oder unbehandelte Hypokaliämie aufgrund von potenziellen Effekten auf das QT-Intervall</p> <p>12. Bestehende oder kürzliche (innerhalb von 30 Tagen oder 5 Halbwertszeiten der Studienbehandlung) Teilnahme in anderen klinischen Studien mit Prüfinterventionen und/oder Maßnahmen, die den Zielen oder der Durchführung dieser Studie entgegenstehen</p> <p>13. Frauen, die schwanger sind, eine Schwangerschaft während der Studie planen oder ein Kind stillen, oder Männer, die planen während der Studie ein Kind zu zeugen</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde an 146 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, den Niederlanden, Norwegen, Polen, Schweden, Singapur, der Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechischen, der Ukraine, Ungarn, den USA und dem Vereinigten Königreich durchgeführt. (Von den ursprünglich initiierten 183 Zentren randomisierten 37 Zentren keine Patienten.)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	Die Anfangsdosis Bosutinib bzw. Imatinib betrug in beiden Studienarmen 400 mg 1-mal-täglich, oral,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																		
	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>empfohlen zur morgendlichen Einnahme mit einer Mahlzeit und 400 ml Wasser.</p> <p>Während der Studie waren in beiden Studienarmen Dosissteigerungen aufgrund ungenügenden Ansprechens oder Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität möglich. Die Dosisänderungen konnten gemäß den nachfolgenden Kriterien zu Monat 3 und zu Monat 4 vorgenommen werden.</p> <table border="1" data-bbox="831 577 1391 1048"> <thead> <tr> <th data-bbox="839 577 1043 656">Dosis-Level</th> <th data-bbox="1051 577 1230 656">Bosutinib (mg/Tag)</th> <th data-bbox="1238 577 1383 656">Imatinib (mg/Tag)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="839 667 1043 734">Zweite Dosissteigerung (+2)</td> <td data-bbox="1051 667 1230 734">600</td> <td data-bbox="1238 667 1383 734">800</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 745 1043 813">Erste Dosissteigerung (+1)</td> <td data-bbox="1051 745 1230 813">500</td> <td data-bbox="1238 745 1383 813">600</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 824 1043 857">Startdosis</td> <td data-bbox="1051 824 1230 857">400</td> <td data-bbox="1238 824 1383 857">400</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 869 1043 936">Erste Dosisreduktion (-1)</td> <td data-bbox="1051 869 1230 936">300</td> <td data-bbox="1238 869 1383 936">300</td> </tr> <tr> <td data-bbox="839 947 1043 1048">Zweite Dosisreduktion (-2)</td> <td data-bbox="1051 947 1230 1048">200 (mit Zustimmung des Sponsors)</td> <td data-bbox="1238 947 1383 1048">Nicht erlaubt</td> </tr> </tbody> </table>	Dosis-Level	Bosutinib (mg/Tag)	Imatinib (mg/Tag)	Zweite Dosissteigerung (+2)	600	800	Erste Dosissteigerung (+1)	500	600	Startdosis	400	400	Erste Dosisreduktion (-1)	300	300	Zweite Dosisreduktion (-2)	200 (mit Zustimmung des Sponsors)	Nicht erlaubt
Dosis-Level	Bosutinib (mg/Tag)	Imatinib (mg/Tag)																		
Zweite Dosissteigerung (+2)	600	800																		
Erste Dosissteigerung (+1)	500	600																		
Startdosis	400	400																		
Erste Dosisreduktion (-1)	300	300																		
Zweite Dosisreduktion (-2)	200 (mit Zustimmung des Sponsors)	Nicht erlaubt																		
6	Zielkriterien	Siehe unten.																		
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) in den Patienten mit Ph⁺ CML in der CP mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten (mITT-Population) <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMR innerhalb von 18 Monaten - Dauer des MMR - CCyR innerhalb von 12 Monaten - Dauer des CCyR - EFS während der Behandlung - OS 																		
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht berichtet.																		
7	Fallzahl	Siehe unten.																		
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Prüfung der Hypothese in Bezug auf den primären Endpunkt MMR basiert auf einen Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) Test. Die Fallzahl wurde durch eine Simulation bestimmt. Diese zeigte, dass eine Gesamtzahl von 500 Ph ⁺ -Patienten mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten benötigt wurde, um mit einer Power von ≥ 90 % einen Unterschied in der MMR nach 12 Monaten von mindestens 15 % (Annahme: 25 % im Imatinib-Arm; 40 % im Bosutinib-Arm) mit 1-seitigem $\alpha = 2,5$ % und unter																		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Berücksichtigung einer von zwei Zwischenanalysen (siehe Item 7b) aufzudecken. Daraus resultierte die Notwendigkeit insgesamt ca. 530 Patienten unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status einzuschließen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es erfolgten zwei Zwischenanalysen basierend auf dem MMR nach 12 Monaten (48 Wochen) der ersten ~33 % bzw. ~66 % der randomisierten Ph ⁺ -Patienten mit b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten (mITT-Population), um die Studien ggf. wegen mangelnder Wirksamkeit stoppen zu können (Futility-Analyse). Als Kriterium für den Stopp der Studie wurde eine z-Statistik (1-seitiger p-Wert) von -1,0013 (0,8417) für die erste Zwischenanalyse und von 0,8490 (0,1979) für die zweite Zwischenanalyse festgelegt. Dieses Kriterium war nicht bindend und konnte vom Sponsor oder dem IDMC überstimmt werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Siehe unten.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte über ein IVRS.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte ein Block-Randomisierung im Verhältnis 1:1 (Bosutinib vs. Imatinib) stratifiziert nach Sokal-Score und geographischer Region, um eine Balance zwischen den Studienarmen innerhalb der Strata herzustellen. Kategorisierung des Sokal-Scores: <ul style="list-style-type: none"> - Geringes Risiko (Sokal-Score <0,8) - Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2) - Hohes Risiko (Sokal-Score >1,2) Kategorisierung der Regionen: <ul style="list-style-type: none"> - Region 1: USA, Kanada und Westeuropa - Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika - Region 3: Übrige Regionen
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Zuteilung zu den Studienarmen erfolgte über ein validiertes IVRS; Randomisierungsnummer und dBehandlung wurden den Patienten hierbei durch ein zentrales Computersystem zugewiesen.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung wurde durch das Personal der verschiedenen Studienzentren durch Eingabe der notwendigen Informationen in das IVRS durchgeführt.
11	Verblindung	Siehe unten.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder	a) Nein: Kein Verblindung der Patienten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	b) Nein: Keine Verblindung des Personals im Zentrum c) Ja: Die Prüfarzte wurden angewiesen sicherzustellen, dass das Personal im Labor und der Pathologie in Bezug auf die Behandlungszuteilung verblindet werden. Der Sponsor und die CRO wurden bei allen Prüfungen von Wirksamkeitsdaten im Rahmen des IDMC verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	Siehe unten.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Analyse des primären Endpunktes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMR nach 12 Monaten: Die Analyse erfolgte anhand eines CMH-Tests mit Adjustierung nach Sokal-Score und Region. Unterstützend wurden der Responder-Anteil pro Studienarm, dessen Differenz zwischen den Studienarmen und ein adjustiertes Odds Ratio (jeweils inkl. 95%-KI) berechnet. <p><u>Analyse der sekundären Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - MMR innerhalb von 18 Monaten: CMH-Test mit Adjustierung nach Sokal-Score und Region; unterstützend: Responder-Anteil pro Studienarm, dessen Differenz zwischen den Studienarmen und ein adjustiertes Odds Ratio - CCyR innerhalb von 18 Monaten: CMH-Test mit Adjustierung nach Sokal-Score und Region; unterstützend: Responder-Anteil pro Studienarm, dessen Differenz zwischen den Studienarmen und ein adjustiertes Odds Ratio - EFS: Stratifizierter Gray's-Test mit Adjustierung für das konkurrierende Risiko eines Behandlungsabbruchs; unterstützend: Kaplan-Meier-Mediane, kumulative Inzidenzen nach einem Jahr, stratifiziertes Proportional-Subdistribution-Hazards-Modell - OS: Stratifizierter Log-Rank-Test; unterstützend: Kaplan-Meier-Mediane, Kaplan-Meier-Überleben nach einem Jahr, Cox-Regressionsmodell <p><u>Multiplizität:</u></p> <p>Zur Wahrung des α-Fehlers dient der primäre Endpunkt als Gatekeeper für die kurzfristigen sekundären Endpunkte (CCyR innerhalb von 12 Monaten; MMR innerhalb von 18 Monaten), welche wiederum als Gatekeeper für die langfristigen sekundären Endpunkte (EFS, OS) dienen.</p> <p><u>Analyse-Populationen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - mITT-Population (primäre Analyse-Population

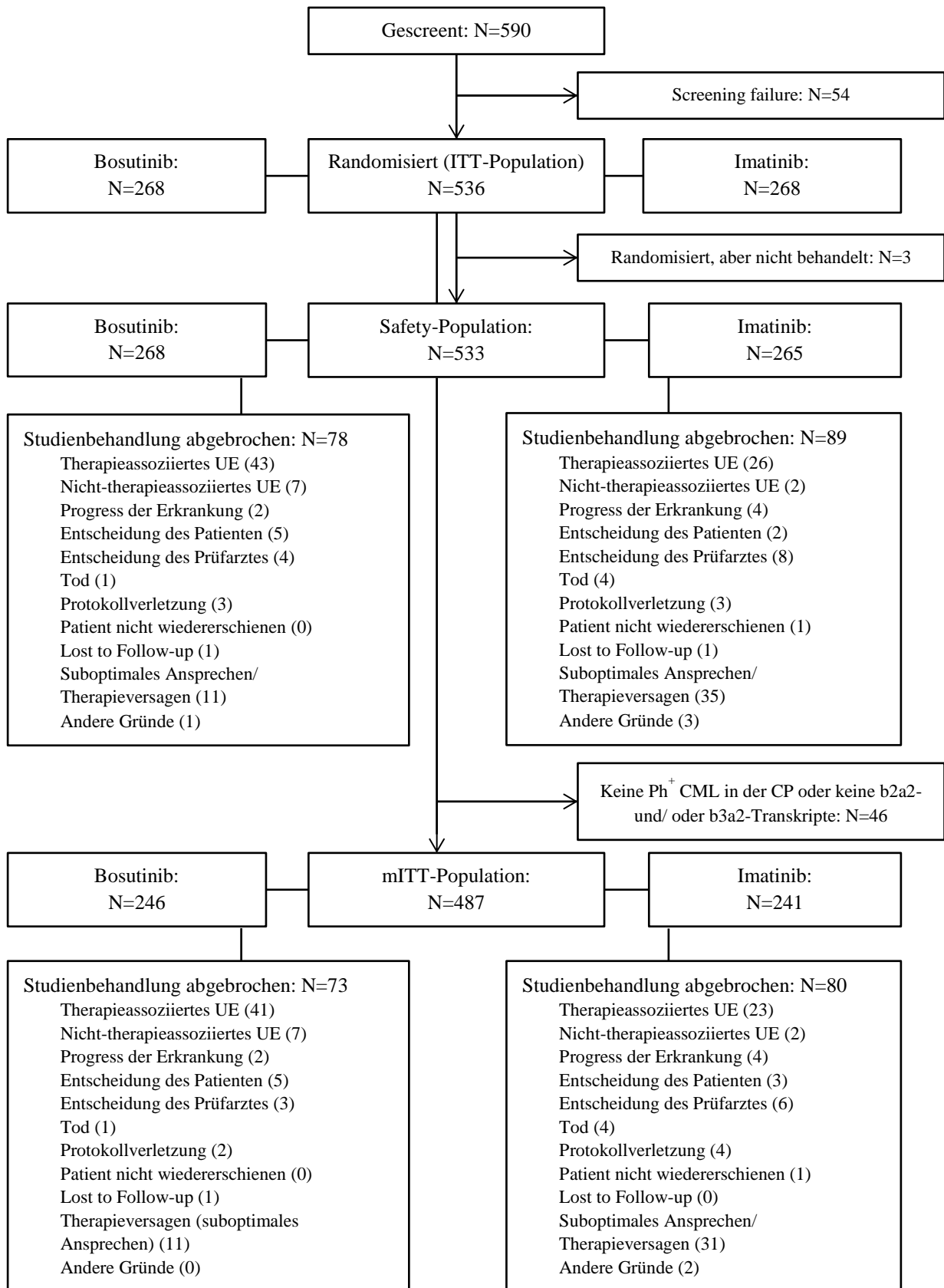
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation												
		<p>für die Wirksamkeitsendpunkte): alle randomisierten Patienten mit Ph⁺ CML in der CP und b2a2- und/ oder b3a2-Transkripten; Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung</p> <ul style="list-style-type: none"> - ITT-Population: alle randomisierten Patienten (unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status); Behandlungszuteilung gemäß der ursprünglichen Randomisierung - Safety-Population: alle Patienten (unabhängig vom Philadelphia-Chromosom-Status), die mindestens eine Dosis der Studienbehandlung erhalten haben; Behandlungszuteilung gemäß der erhaltenen Intervention 												
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<ul style="list-style-type: none"> - Für den primären Endpunkt, MMR, wurden Subgruppenanalysen nach Sokal-Score und Region durchgeführt. Kategorisierung des Sokal-Scores: <ul style="list-style-type: none"> o Geringes Risiko (Sokal-Score <0,8) o Mittleres Risiko (Sokal-Score 0,8-1,2) o Hohes Risiko (Sokal-Score >1,2) Kategorisierung der Regionen: <ul style="list-style-type: none"> o Region 1: USA, Kanada und Westeuropa o Region 2: Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika o Region 3: Übrige Regionen - Für ausgewählte Endpunkte (OS, MMR, CHR, Mutationen) wurden Analysen auf Basis der ITT-Population durchgeführt. - Multivariate Regressionsanalyse der MMR (unter Berücksichtigung der Kovariablen (Alter, Ethnie, Geschlecht, ECOG-PS, Region und Sokal-Score) 												
Resultate														
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe unten.												
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;"><u>Bosutinib</u></th> <th style="text-align: center;"><u>Imatinib</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a) Randomisiert:</td> <td style="text-align: center;">N = 268</td> <td style="text-align: center;">N = 268</td> </tr> <tr> <td>b) Korrekt behandelt:</td> <td style="text-align: center;">N = 268</td> <td style="text-align: center;">N = 265^b</td> </tr> <tr> <td>c) Analysiert (mITT-Population^c):</td> <td style="text-align: center;">N = 246</td> <td style="text-align: center;">N = 241</td> </tr> </tbody> </table>		<u>Bosutinib</u>	<u>Imatinib</u>	a) Randomisiert:	N = 268	N = 268	b) Korrekt behandelt:	N = 268	N = 265 ^b	c) Analysiert (mITT-Population ^c):	N = 246	N = 241
	<u>Bosutinib</u>	<u>Imatinib</u>												
a) Randomisiert:	N = 268	N = 268												
b) Korrekt behandelt:	N = 268	N = 265 ^b												
c) Analysiert (mITT-Population ^c):	N = 246	N = 241												
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flowchart (Abbildung 3).												

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Aufnahme / Rekrutierung	Siehe unten.
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<ul style="list-style-type: none"> - Erste Untersuchung des ersten Patienten: 15. Juli 2014 - Primary Completion Date / Abschluss der Core-Treatment-Phase (= letzte Visite des letzten Patienten in der Core-Treatment-Phase): 11. August 2016 - Geplantes Studienende (Ende der Extensionsphase): 2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde noch nicht beendet (siehe Item 14a).

a: nach CONSORT 2010.
b: Drei Patienten im Imatinib-Arm wurden randomisiert, aber nicht behandelt.
c: Siehe Beschreibung der Analyse-Populationen in Item 12a.

ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; AP: akzelerierte Phase; ALT: Aspartataminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BCR: Breakpoint Cluster Region; BK: Blastenkrise; CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CML: chronische myeloische Leukämie; CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; CP: chronische Phase; CRO: Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization); ECOG-PS: Eastern-Cooperative-Oncology-Group-Performance-Status; EFS: ereignisfreies Überleben (Event-free Survival); ELN: European LeukemiaNet; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; ICF: Formblatt zur Patienteneinwilligung (Informed Consent Form); IDMC: Unabhängiges Daten-Monitoring-Komitee (Independent Data Monitoring Committee); ITT-Population: Intention-To-Treat-Population; IVRS: Sprachdialogsystem; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-To-Treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); OS: Gesamtüberleben (Overall Survival); Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; QTcF: QT-Zeit gemäß Fridericia-Formel; RT-qPCR: Reverse-Transkriptase-Quantitative-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Quantitative Polymerase Chain Reaction); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; ULN: Obergrenze des Normalbereichs (Upper Limit of Normal); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America).

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



[Quelle: Zusatzanalysen der Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017)]

Abbildung 3: Flowchart für Studie BFORE

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-78 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie BFORE

Studie: BFORE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia (BFORE)	

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

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

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Einer potenziellen Verzerrung aufgrund der fehlenden Verblindung der Prüfarzte und Patienten wurde bei bestimmten Endpunkten durch eine Verblindung des Personals im Zentrallabor bzw. der Pathologie als Endpunkterheber entgegengewirkt so dass diesbezüglich eine Bewertung auf Endpunktebene erforderlich ist und das Verzerrungspotenzial auf Studienebene nicht pauschal als hoch betrachtet wird.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund ihrer klaren und eindeutigen Bestimmbarkeit ist bei der Mortalität unbeachtet des offenen Studiendesigns nicht von einer Verzerrung auszugehen.

Endpunkt: Ansprechen**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen, wodurch für diesen Endpunkt eine Verblindung der Endpunkterheber vorliegt und somit nicht von einer Verzerrung auszugehen ist.

Endpunkt: Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich um eine offene Studie handelt, wurde sichergestellt, dass das Personal in Labor und Pathologie, welches die notwendigen Untersuchungen durchführte, keine Möglichkeit hatte, die Studientherapie der Patienten einzusehen, wodurch für diesen Endpunkt eine Verblindung der Endpunkterheber vorliegt und somit nicht von einer Verzerrung auszugehen ist.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben (EFS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Eine Verblindung der Endpunkterheber für die im Endpunkt enthaltenen Morbiditätskomponenten wurde sichergestellt.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus einer Mortalitäts- sowie einer Morbiditätskomponenten zusammensetzt. Die Mortalitätskomponente ist trotz fehlender Verblindung als unverzerrt zu betrachten. Eine Verblindung der Endpunkterheber für die im Endpunkt enthaltenen Morbiditätskomponenten wurde sichergestellt.

Endpunkt: Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung des Gesundheitszustands durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Bewertung der Lebensqualität durch die Patienten aufgrund ihrer fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

Endpunkt: SUE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung der SUE, wird aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse, nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen.

Endpunkt: Schwere UE (CTCAE-Grad > 3)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung der schweren UE, wird aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse, nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen.

Endpunkt: Zum Therapieabbruch führende UE**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der zum Therapieabbruch führende UE, aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

Endpunkt: Sonstige UE (ohne Einschränkung auf schwere/ schwerwiegende Ereignisse o. Ä.)**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der UE nach SOC und PT, aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse mit jeglichem CTCAE-Grad**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Grundsätzlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Erfassung der UE von besonderem Interesse, aufgrund des offenen Studiendesigns und der damit einhergehenden fehlenden Verblindung einer Verzerrung unterlag.

Endpunkt: UE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 **1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Auswertung der schweren UE von besonderem Interesse, wird aufgrund der objektiven Kriterien für die Erfassung solcher Ereignisse, nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zu Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Tabellen und Abbildungen**G.1 MMR innerhalb von 24 Monaten einschließlich der Visite zu Woche 96**

Das MMR innerhalb von 24 Monaten, also die kumulative Analyse des Ansprechens innerhalb von 96 Wochen, wird nachfolgend unter zusätzlicher Berücksichtigung von Patienten als Responder betrachtet, deren Visite zu Woche 96 erst nach Woche 96 stattfand und die erstmals bei dieser Visite ein MMR zeigten.

Tabelle 4-79: MMR innerhalb von 24 Monaten einschließlich der Visite zu Woche 96 – Sensitivitätsanalyse

Studie Population	Bosutinib	Imatinib	OR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI]
	n/N (%)	n/N (%)	
MMR innerhalb von 24 Monaten einschließlich der Visite zu Woche 96^a			
BFORE mITT-Population	167/246 (67,9)	142/241 (58,9)	1,49 [1,03; 2,16]; 0,0361 1,15 [1,01; 1,32] 0,09 [0,00; 0,18]
BFORE ITT-Population	180/268 (67,2)	154/268 (57,5)	1,52 [1,07; 2,17]; 0,0197 1,17 [1,02; 1,34] 0,10 [0,02; 0,18]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017). a: Für die Visiten war ein Zeitfenster von ± 4 Tagen festgelegt, somit konnte die Visite zu Woche 96 auch nach Woche 96 stattfinden. ARD: absolute Risikoreduktion; ITT-Population: Intention-to-Treat-Population; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko.			

G.2 Dauer und Ausgang ausgewählter UE von besonderem Interesse

Dauer und Ausgang wurden ergänzend für die UE von besonderem Interesse berechnet, bei denen hinsichtlich ihrer Zeit bis zum erstmaligen Auftreten basierend auf dem Log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen festgestellt wurde.

Tabelle 4-80: Ausgang und Dauer ausgewählter UE von besonderem Interesse

	Studie BFORE, Safety-Population	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)
<u>Ausschlag (jeglicher CTCAE-Grad)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	155	111
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	118 (76,1)	90 (81,1)
Persistierend	37 (23,9)	21 (18,9)
Tod	0	0
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	111 (7)	85 (5)
Mittel (SD)	73,3 (116,04)	50,6 (71,30)
Median	24,0	25,0
Min; Max	1; 577	1; 355
<u>Beeinträchtigung der Leberfunktion (jeglicher CTCAE-Grad)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	548	79
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	518 (94,5)	69 (87,3)
Persistierend	30 (5,5)	10 (12,7)
Tod	0	0
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	518 (0)	69 (0)
Mittel (SD)	35,6 (48,58)	60,4 (60,62)
Median	18,0	34,0
Min; Max	1; 382	2; 253

	Studie BFORE, Safety-Population	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)
<u>Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	153	15
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	148 (96,7)	14 (93,3)
Persistierend	5 (3,3)	1 (6,7)
Tod	0	0
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	148 (0)	14 (0)
Mittel (SD)	20,7 (26,07)	38,5 (50,45)
Median	14,0	13,5
Min; Max	1; 221	6; 130
<u>Gastrointestinales Ereignis (jeglicher CTCAE-Grad)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	917	569
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	837 (91,3)	478 (84,0)
Persistierend	80 (8,7)	91 (16,0)
Tod	0	0
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	834 (3)	468 (10)
Mittel (SD)	20,5 (60,23)	35,1 (86,72)
Median	3,0	3,0
Min; Max	1; 713	1; 680

	Studie BFORE, Safety-Population	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)
<u>Gastrointestinales Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	31	2
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	31 (100)	2 (100)
Persistierend	0	0
Tod	0	0
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	31 (0)	2 (0)
Mittel (SD)	7,4 (6,42)	10,0 (8,49)
Median	6,0	10,0
Min; Max	1; 30	4; 16
<u>Ödem (jeglicher CTCAE-Grad)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	50	212
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	34 (68,0)	125 (59,0)
Persistierend	16 (32,0)	87 (41,0)
Tod	0	0
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	33 (1)	122 (3)
Mittel (SD)	64,2 (79,89)	79,0 (115,45)
Median	36,0	41,5
Min; Max	1; 336	1; 719

	Studie BFORE, Safety-Population	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)
<u>Vaskuläres Ereignis (jeglicher CTCAE-Grad)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	22	6
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	18 (81,1)	3 (50,0)
Persistierend	4 (18,2)	2 (33,3)
Tod	0	1 (16,7)
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	18 (0)	3 (0)
Mittel (SD)	30,4 (58,06)	70,7 (88,87)
Median	10,0	34,0
Min; Max	1; 246	6; 172
<u>Vaskuläres Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3)</u>		
Anzahl der Ereignisse		
N	7	1
Ausgang der Ereignisse, n (%)		
Wiederhergestellt	7 (100)	0
Persistierend	0	0
Tod	0	1 (100)
Dauer der Ereignisse (Tage)^a		
n (fehlende Angabe)	7 (0)	0
Mittel (SD)	10,0 (9,38)	n. b.
Median	9,0	n. b.
Min; Max	2; 30	n. b.
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).		
a: Die Dauer basiert auf Ereignissen mit dem Ausgang Wiederhergestellt oder Tod.		
Max: Maximum; Min: Minimum; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; n. b. : nicht berechenbar; SD: Standardabweichung (Standard Deviation).		

G.3 Ergebnisse für den Endpunkt UE basierend auf der mITT-Population

Tabelle 4-81: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Übersicht – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
SUE					
BFORE mITT-Population	66/246 (26,8)	NA [143,3; NA]	47/239 (19,7)	NA [NA; NA]	1,36 [0,93; 1,97]; 0,1122 1,36 [0,98; 1,90] 0,07 [0,00; 0,15] 1,51 [0,98; 2,32]
Schwere UE					
BFORE mITT-Population	161/246 (65,4)	22,0 [12,1; 48,1]	115/239 (48,1)	120,1 [59,3; NA]	1,63 [1,28; 2,07]; 0,0001 1,36 [1,16; 1,60] 0,17 [0,09; 0,26] 2,08 [1,43; 3,01]
Zum Therapieabbruch führende UE					
BFORE mITT-Population	48/246 (19,5)	NA [NA; NA]	27/239 (11,3)	NA [NA; NA]	1,70 [1,06; 2,73]; 0,0252 1,73 [1,12; 2,67] 0,08 [0,02; 0,15] 1,91 [1,14; 3,18]
Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).					
a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).					
ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse.					

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

Tabelle 4-82: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SUE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	13/246 (5,3)	NA [NA; NA]	19/239 (7,9)	NA [NA; NA]	0,66 [0,32; 1,34]; 0,2456 0,66 [0,34; 1,32] -0,03 [-0,07; 0,02] 0,63 [0,30; 1,33]
PT: Pneumonie					
BFORE mITT-Population	5/246 (2,0)	NA [NA; NA]	3/239 (1,3)	NA [NA; NA]	1,59 [0,38; 6,69]; 0,5220 1,62 [0,39; 6,70] 0,01 [-0,01; 0,03] 1,65 [0,39; 6,97]
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	13/246 (5,3)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	2,53 [0,90; 7,12]; 0,0679 2,53 [0,91; 6,98] 0,03 [0,00; 0,07] 2,73 [0,94; 7,92]
<u>SOC: Herzerkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	10/246 (4,1)	NA [NA; NA]	1/239 (0,4)	NA [NA; NA]	9,95 [1,27; 77,95]; 0,0070 9,72 [1,25; 75,31] 0,04 [0,01; 0,06] 10,97 [1,30; 92,74]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	7/246 (2,8)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	1,31 [0,42; 4,15]; 0,6404 1,36 [0,44; 4,23] 0,01 [-0,02; 0,04] 1,36 [0,42; 4,39]
<u>SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	7/246 (2,8)	NA [NA; NA]	4/239 (1,7)	NA [NA; NA]	1,60 [0,47; 5,48]; 0,4506 1,70 [0,50; 5,73] 0,01 [-0,01; 0,04] 1,77 [0,50; 6,23]
<u>SOC: Untersuchungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	7/246 (2,8)	NA [NA; NA]	2/239 (0,8)	NA [NA; NA]	3,54 [0,73; 17,03]; 0,0929 3,40 [0,71; 16,20] 0,02 [0,00; 0,04] 3,54 [0,73; 17,23]
PT: Alaninaminotransferase erhöht					
BFORE mITT-Population	5/246 (2,0)	NA [NA; NA]	0/239 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. 10,69 [0,59; 192,24] 0,02 [0,00; 0,04] n. b.

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen der Nieren und Harnwege</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	4/246 (1,6)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	0,72 [0,19; 2,70]; 0,6267 0,78 [0,21; 2,86] 0,00 [-0,03; 0,02] 0,77 [0,20; 2,93]
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	2/246 (0,8)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	0,39 [0,08; 2,00]; 0,2392 0,39 [0,08; 1,98] -0,01 [-0,03; 0,01] 0,38 [0,07; 2,00]
<u>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	5/246 (2,0)	NA [NA; NA]	3/239 (1,3)	NA [NA; NA]	1,64 [0,39; 6,89]; 0,4922 1,62 [0,39; 6,70] 0,01 [-0,01; 0,03] 1,65 [0,39; 7,01]
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Analyse auf SOC-Ebene.</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).</p>					

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

Tabelle 4-83: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz ≥ 5 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Untersuchungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	98/246 (39,8)	NA [NA; NA]	45/239 (18,8)	NA [NA; NA]	2,48 [1,74; 3,54]; < 0,0001 2,12 [1,56; 2,87] 0,21 [0,13; 0,29] 2,80 [1,86; 4,23]
PT: Alaninaminotransferase erhöht					
BFORE mITT-Population	50/246 (20,3)	NA [NA; NA]	4/239 (1,7)	NA [NA; NA]	13,08 [4,72; 36,21]; < 0,0001 12,14 [4,46; 33,10] 0,19 [0,13; 0,24] 14,42 [5,16; 40,32]
PT: Lipase erhöht					
BFORE mITT-Population	25/246 (10,2)	NA [NA; NA]	11/239 (4,6)	NA [NA; NA]	2,32 [1,14; 4,72]; 0,0172 2,21 [1,11; 4,39] 0,06 [0,01; 0,10] 2,30 [1,11; 4,77]
PT: Aspartataminotransferase erhöht					
BFORE mITT-Population	24/246 (9,8)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	4,68 [1,78; 12,27]; 0,0005 4,66 [1,81; 12,02] 0,08 [0,04; 0,12] 4,86 [1,84; 12,87]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
PT: Thrombozytenzahl vermindert					
BFORE mITT-Population	15/246 (6,1)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	3,00 [1,09; 8,25]; 0,0257 2,91 [1,08; 7,89] 0,04 [0,01; 0,08] 2,92 [1,05; 8,06]
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	36/246 (14,6)	NA [NA; NA]	48/239 (20,1)	NA [NA; NA]	0,71 [0,46; 1,10]; 0,1205 0,73 [0,49; 1,08] -0,05 [-0,12; 0,01] 0,68 [0,42; 1,10]
PT: Neutropenie					
BFORE mITT-Population	16/246 (6,5)	NA [NA; NA]	26/239 (10,9)	NA [NA; NA]	0,59 [0,32; 1,10]; 0,0964 0,60 [0,33; 1,09] -0,04 [-0,09; 0,01] 0,57 [0,30; 1,09]
PT: Thrombozytopenie					
BFORE mITT-Population	22/246 (8,9)	NA [NA; NA]	10/239 (4,2)	NA [NA; NA]	2,22 [1,05; 4,69]; 0,0321 2,14 [1,03; 4,42] 0,05 [0,00; 0,09] 2,33 [1,07; 5,10]
PT: Anämie					
BFORE mITT-Population	9/246 (3,7)	NA [NA; NA]	13/239 (5,4)	NA [NA; NA]	0,64 [0,28; 1,51]; 0,3089 0,67 [0,29; 1,54] -0,02 [-0,05; 0,02] 0,65 [0,27; 1,56]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	29/246 (11,8)	NA [NA; NA]	10/239 (4,2)	NA [NA; NA]	2,94 [1,43; 6,04]; 0,0021 2,82 [1,40; 5,65] 0,08 [0,03; 0,12] 3,16 [1,49; 6,71]
PT: Diarrhö					
BFORE mITT-Population	20/246 (8,1)	NA [NA; NA]	2/239 (0,8)	NA [NA; NA]	9,99 [2,33; 42,75]; 0,0001 9,72 [2,30; 41,11] 0,07 [0,04; 0,11] 11,35 [2,51; 51,25]
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	11/246 (4,5)	NA [NA; NA]	15/239 (6,3)	NA [NA; NA]	0,68 [0,31; 1,49]; 0,3307 0,71 [0,33; 1,52] -0,02 [-0,06; 0,02] 0,69 [0,31; 1,55]
<u>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	14/246 (5,7)	NA [NA; NA]	10/239 (4,2)	NA [NA; NA]	1,38 [0,61; 3,11]; 0,4357 1,36 [0,62; 3,00] 0,02 [-0,02; 0,05] 1,39 [0,61; 3,19]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Analyse auf SOC-Ebene.</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).</p>					

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

Tabelle 4-84: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zum Therapieabbruch führende UE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Untersuchungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	23/246 (9,3)	NA [NA; NA]	7/239 (2,9)	NA [NA; NA]	3,19 [1,37; 7,44]; 0,0046 3,19 [1,40; 7,30] 0,06 [0,02; 0,11] 3,40 [1,42; 8,11]
Alaninaminotransferase erhöht					
BFORE mITT-Population	11/246 (4,5)	NA [NA; NA]	0/239 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. 22,35 [1,32; 377,13] 0,04 [0,02; 0,07] n. b.
Aspartataminotransferase erhöht					
BFORE mITT-Population	7/246 (2,8)	NA [NA; NA]	0/239 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. 14,57 [0,84; 253,79] 0,03 [0,01; 0,05] n. b.
<u>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	4/246 (1,6)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	0,71 [0,19; 2,65]; 0,6107 0,78 [0,21; 2,86] 0,00 [-0,03; 0,02] 0,76 [0,20; 2,86]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	3/246 (1,2)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	0,54 [0,13; 2,24]; 0,3850 0,58 [0,14; 2,41] -0,01 [-0,03; 0,01] 0,56 [0,13; 2,46]
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Analyse auf SOC-Ebene.</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); n. b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).</p>					

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

Tabelle 4-85: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE mit Inzidenz ≥ 15 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<i>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	203/246 (82,5)	1,0 [0,6; 1,4]	152/239 (63,6)	10,0 [5,7; 23,1]	1,99 [1,61; 2,47]; < 0,0001 1,30 [1,16; 1,45] 0,19 [0,11; 0,27] 3,53 [2,16; 5,77]
PT: Diarrhö					
BFORE mITT-Population	177/246 (72,0)	1,4 [1,1; 1,7]	85/239 (35,6)	NA [NA; NA]	3,52 [2,70; 4,58]; < 0,0001 2,02 [1,68; 2,44] 0,36 [0,28; 0,45] 5,67 [3,71; 8,67]
PT: Übelkeit					
BFORE mITT-Population	88/246 (35,8)	NA [NA; NA]	90/239 (37,7)	NA [NA; NA]	0,98 [0,73; 1,32]; 0,8943 0,95 [0,75; 1,20] -0,02 [-0,10; 0,07] 0,92 [0,62; 1,36]
PT: Abdominalschmerz					
BFORE mITT-Population	49/246 (19,9)	NA [NA; NA]	18/239 (7,5)	NA [NA; NA]	2,92 [1,70; 5,02]; < 0,0001 2,64 [1,59; 4,40] 0,12 [0,06; 0,18] 3,15 [1,75; 5,65]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
PT: Erbrechen					
BFORE mITT-Population	47/246 (19,1)	NA [NA; NA]	39/239 (16,3)	NA [NA; NA]	1,25 [0,81; 1,91]; 0,3173 1,17 [0,80; 1,72] 0,03 [-0,04; 0,10] 1,22 [0,76; 1,96]
<i><u>SOC: Untersuchungen</u></i>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	157/246 (63,8)	20,1 [12,0; 48,1]	123/239 (51,5)	72,1 [32,9; NA]	1,44 [1,14; 1,83]; 0,0023 1,24 [1,06; 1,45] 0,12 [0,04; 0,21] 1,65 [1,15; 2,38]
PT: Alaninaminotransferase erhöht					
BFORE mITT-Population	76/246 (30,9)	NA [NA; NA]	13/239 (5,4)	NA [NA; NA]	6,44 [3,57; 11,60]; < 0,0001 5,68 [3,24; 9,95] 0,25 [0,19; 0,32] 7,68 [4,13; 14,28]
PT: Aspartataminotransferase erhöht					
BFORE mITT-Population	56/246 (22,8)	NA [NA; NA]	16/239 (6,7)	NA [NA; NA]	3,65 [2,10; 6,37]; < 0,0001 3,40 [2,01; 5,76] 0,16 [0,10; 0,22] 4,01 [2,24; 7,21]
PT: Lipase erhöht					
BFORE mITT-Population	37/246 (15,0)	NA [NA; NA]	24/239 (10,0)	NA [NA; NA]	1,55 [0,93; 2,60]; 0,0919 1,50 [0,93; 2,43] 0,05 [-0,01; 0,11] 1,56 [0,90; 2,71]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	83/246 (33,7)	NA [NA; NA]	141/239 (59,0)	17,3 [8,1; 48,1]	0,39 [0,30; 0,51]; < 0,0001 0,57 [0,47; 0,70] -0,25 [-0,34; -0,17] 0,32 [0,22; 0,48]
PT: Muskelspasmen					
BFORE mITT-Population	8/246 (3,3)	NA [NA; NA]	66/239 (27,6)	NA [NA; NA]	0,10 [0,05; 0,21]; < 0,0001 0,12 [0,06; 0,24] -0,24 [-0,30; -0,18] 0,09 [0,04; 0,18]
PT: Arthralgie					
BFORE mITT-Population	40/246 (16,3)	NA [NA; NA]	35/239 (14,6)	NA [NA; NA]	1,07 [0,68; 1,68]; 0,7773 1,11 [0,73; 1,69] 0,02 [-0,05; 0,08] 1,14 [0,69; 1,87]
PT: Myalgie					
BFORE mITT-Population	9/246 (3,7)	NA [NA; NA]	38/239 (15,9)	NA [NA; NA]	0,21 [0,10; 0,44]; < 0,0001 0,23 [0,11; 0,47] -0,12 [-0,17; -0,07] 0,19 [0,09; 0,41]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	128/246 (52,0)	72,1 [48,9; 105,6]	129/239 (54,0)	72,3 [44,6; 98,0]	0,95 [0,74; 1,22]; 0,7008 0,96 [0,82; 1,14] -0,02 [-0,11; 0,07] 0,92 [0,64; 1,32]
<u>SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	128/246 (52,0)	57,9 [23,1; NA]	91/239 (38,1)	NA [NA; NA]	1,64 [1,25; 2,15]; 0,0003 1,37 [1,12; 1,67] 0,14 [0,05; 0,23] 1,86 [1,27; 2,73]
PT: Ausschlag					
BFORE mITT-Population	53/246 (21,5)	NA [NA; NA]	31/239 (13,0)	NA [NA; NA]	1,79 [1,15; 2,79]; 0,0090 1,66 [1,11; 2,49] 0,09 [0,02; 0,15] 1,88 [1,14; 3,09]
<u>SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	117/246 (47,6)	NA [57,7; NA]	120/239 (50,2)	67,9 [27,9; NA]	0,98 [0,76; 1,26]; 0,8487 0,95 [0,79; 1,14] -0,03 [-0,12; 0,06] 0,89 [0,60; 1,31]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
PT: Ermüdung					
BFORE mITT-Population	55/246 (22,4)	NA [NA; NA]	44/239 (18,4)	NA [NA; NA]	1,24 [0,83; 1,84]; 0,2919 1,21 [0,85; 1,73] 0,04 [-0,03; 0,11] 1,31 [0,83; 2,06]
<u>SOC: Augenerkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	37/246 (15,0)	NA [NA; NA]	108/239 (45,2)	NA [62,1; NA]	0,25 [0,17; 0,37]; < 0,0001 0,33 [0,24; 0,46] -0,30 [-0,38; -0,22] 0,20 [0,13; 0,31]
PT: Periorbitalödem					
BFORE mITT-Population	4/246 (1,6)	NA [NA; NA]	38/239 (15,9)	NA [NA; NA]	0,09 [0,03; 0,24]; < 0,0001 0,10 [0,04; 0,28] -0,14 [-0,19; -0,09] 0,08 [0,03; 0,23]
<u>SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	110/246 (44,7)	142,1 [49,0; NA]	105/239 (43,9)	NA [72,1; NA]	1,09 [0,83; 1,43]; 0,5063 1,02 [0,83; 1,24] 0,01 [-0,08; 0,10] 1,04 [0,72; 1,49]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
PT: Thrombozytopenie					
BFORE mITT-Population	61/246 (24,8)	NA [NA; NA]	29/239 (12,1)	NA [NA; NA]	2,33 [1,49; 3,63]; 0,0001 2,04 [1,36; 3,06] 0,13 [0,06; 0,19] 2,46 [1,51; 4,02]
PT: Anämie					
BFORE mITT-Population	52/246 (21,1)	NA [NA; NA]	51/239 (21,3)	NA [NA; NA]	0,98 [0,66; 1,45]; 0,9260 0,99 [0,70; 1,40] 0,00 [-0,07; 0,07] 0,98 [0,64; 1,52]
PT: Neutropenie					
BFORE mITT-Population	26/246 (10,6)	NA [NA; NA]	42/239 (17,6)	NA [NA; NA]	0,58 [0,35; 0,94]; 0,0265 0,60 [0,38; 0,95] -0,07 [-0,13; -0,01] 0,54 [0,32; 0,92]
<u>SOC: Erkrankungen des Nervensystems</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	86/246 (35,0)	NA [NA; NA]	78/239 (32,6)	NA [NA; NA]	1,13 [0,83; 1,53]; 0,4542 1,07 [0,83; 1,37] 0,02 [-0,06; 0,11] 1,12 [0,76; 1,66]
PT: Kopfschmerz					
BFORE mITT-Population	52/246 (21,1)	NA [NA; NA]	35/239 (14,6)	NA [NA; NA]	1,50 [0,98; 2,31]; 0,0631 1,44 [0,98; 2,13] 0,06 [0,00; 0,13] 1,61 [1,00; 2,61]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	80/246 (32,5)	NA [NA; NA]	53/239 (22,2)	NA [NA; NA]	1,56 [1,10; 2,21]; 0,0117 1,47 [1,09; 1,98] 0,10 [0,02; 0,18] 1,75 [1,15; 2,66]
<u>SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	69/246 (28,0)	NA [NA; NA]	64/239 (26,8)	NA [NA; NA]	1,07 [0,76; 1,50]; 0,7060 1,05 [0,78; 1,40] 0,01 [-0,07; 0,09] 1,07 [0,72; 1,59]
<u>SOC: Gefäßerkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	43/246 (17,5)	NA [NA; NA]	34/239 (14,2)	NA [NA; NA]	1,25 [0,79; 1,96]; 0,3413 1,23 [0,81; 1,86] 0,03 [-0,03; 0,10] 1,29 [0,79; 2,11]
<u>SOC: Psychiatrische Erkrankungen</u>					
Jeglicher PT^b					
BFORE mITT-Population	40/246 (16,3)	NA [NA; NA]	31/239 (13,0)	NA [NA; NA]	1,23 [0,76; 1,96]; 0,3966 1,25 [0,81; 1,93] 0,03 [-0,03; 0,10] 1,35 [0,80; 2,28]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] ARD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>b: Analyse auf SOC-Ebene.</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); OR: Odds Ratio; PT: bevorzugter Begriff (Preferred Term); RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse (System Organ Class).</p>					

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse für Endpunkt UE aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (UE von besonderem Interesse – Sensitivitätsanalyse auf Basis der mITT-Population)

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>Ausschlag</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	91/246 (37,0)	NA [NA; NA]	56/239 (23,4)	NA [NA; NA]	1,78 [1,27; 2,48]; 0,0006 1,58 [1,19; 2,09] 0,14 [0,05; 0,22] 1,96 [1,31; 2,95]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	4/246 (1,6)	NA [NA; NA]	4/239 (1,7)	NA [NA; NA]	0,93 [0,23; 3,74]; 0,9236 0,97 [0,25; 3,84] 0,00 [-0,02; 0,02] 0,93 [0,23; 3,78]
<u>Beeinträchtigung der Leberfunktion</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	104/246 (42,3)	NA [108,1; NA]	32/239 (13,4)	NA [NA; NA]	3,81 [2,56; 5,67]; < 0,0001 3,16 [2,22; 4,50] 0,29 [0,21; 0,36] 4,75 [3,02; 7,46]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	64/246 (26,0)	NA [NA; NA]	10/239 (4,2)	NA [NA; NA]	6,86 [3,52; 13,37]; < 0,0001 6,22 [3,27; 11,82] 0,22 [0,16; 0,28] 8,08 [4,02; 16,21]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>Beeinträchtigung der Nierenfunktion</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	23/246 (9,3)	NA [NA; NA]	23/239 (9,6)	NA [NA; NA]	0,95 [0,53; 1,70]; 0,8686 0,97 [0,56; 1,68] 0,00 [-0,05; 0,05] 0,96 [0,52; 1,77]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	4/246 (1,6)	NA [NA; NA]	2/239 (0,8)	NA [NA; NA]	1,83 [0,34; 10,02]; 0,4788 1,94 [0,36; 10,51] 0,01 [-0,01; 0,03] 1,91 [0,36; 10,29]
<u>Erguss</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	10/246 (4,1)	NA [NA; NA]	4/239 (1,7)	NA [NA; NA]	2,38 [0,74; 7,59]; 0,1323 2,43 [0,77; 7,64] 0,02 [-0,01; 0,05] 2,44 [0,76; 7,85]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	2/246 (0,8)	NA [NA; NA]	0/239 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. 4,86 [0,23; 100,67] 0,01 [0,00; 0,02] 2,98 [0,30; 29,66]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>Gastrointestinales Ereignis</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	191/246 (77,6)	1,1 [0,9; 1,4]	130/239 (54,4)	36,7 [9,4; NA]	2,29 [1,82; 2,87]; < 0,0001 1,43 [1,25; 1,63] 0,23 [0,15; 0,31] 3,80 [2,40; 5,99]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	20/246 (8,1)	NA [NA; NA]	2/239 (0,8)	NA [NA; NA]	9,99 [2,33; 42,75]; 0,0001 9,72 [2,30; 41,11] 0,07 [0,04; 0,11] 11,35 [2,51; 51,25]
<u>Hämorrhagie</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	45/246 (18,3)	NA [NA; NA]	47/239 (19,7)	NA [NA; NA]	0,92 [0,61; 1,39]; 0,6877 0,93 [0,64; 1,34] -0,01 [-0,08; 0,06] 0,92 [0,59; 1,46]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	5/246 (2,0)	NA [NA; NA]	2/239 (0,8)	NA [NA; NA]	2,54 [0,49; 13,11]; 0,2483 2,43 [0,48; 12,40] 0,01 [-0,01; 0,03] 2,55 [0,49; 13,20]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>Hypersensitivität</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	7/246 (2,8)	NA [NA; NA]	7/239 (2,9)	NA [NA; NA]	0,92 [0,32; 2,64]; 0,8805 0,97 [0,35; 2,73] 0,00 [-0,03; 0,03] 0,98 [0,34; 2,84]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	0/246 (0,0)	NA [NA; NA]	0/239 (0,0)	NA [NA; NA]	n. b.; n. b. n. b. n. b. n. b.
<u>Hypertonie</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	21/246 (8,5)	NA [NA; NA]	16/239 (6,7)	NA [NA; NA]	1,29 [0,67; 2,49]; 0,4481 1,28 [0,68; 2,38] 0,02 [-0,03; 0,07] 1,32 [0,67; 2,62]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	9/246 (3,7)	NA [NA; NA]	5/239 (2,1)	NA [NA; NA]	1,97 [0,65; 6,01]; 0,2242 1,75 [0,59; 5,14] 0,02 [-0,01; 0,05] 1,81 [0,59; 5,52]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>Infektion</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	128/246 (52,0)	72,1 [48,9; 105,6]	129/239 (54,0)	72,3 [44,6; 98,0]	0,95 [0,74; 1,22]; 0,7008 0,96 [0,82; 1,14] -0,02 [-0,11; 0,07] 0,92 [0,64; 1,32]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	11/246 (4,5)	NA [NA; NA]	15/239 (6,3)	NA [NA; NA]	0,68 [0,31; 1,49]; 0,3307 0,71 [0,33; 1,52] -0,02 [-0,06; 0,02] 0,69 [0,31; 1,55]
<u>Kardiales Ereignis</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	20/246 (8,1)	NA [NA; NA]	15/239 (6,3)	NA [NA; NA]	1,29 [0,66; 2,52]; 0,4586 1,30 [0,68; 2,47] 0,02 [-0,03; 0,06] 1,33 [0,66; 2,67]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	7/246 (2,8)	NA [NA; NA]	3/239 (1,3)	NA [NA; NA]	2,09 [0,54; 8,10]; 0,2765 2,27 [0,59; 8,66] 0,02 [-0,01; 0,04] 2,43 [0,60; 9,89]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>Myelosuppression</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	120/246 (48,8)	119,0 [14,1; NA]	107/239 (44,8)	NA [59,3; NA]	1,21 [0,93; 1,57]; 0,1611 1,09 [0,90; 1,32] 0,04 [-0,05; 0,13] 1,17 [0,82; 1,68]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	44/246 (17,9)	NA [NA; NA]	51/239 (21,3)	NA [NA; NA]	0,85 [0,56; 1,27]; 0,4152 0,84 [0,58; 1,20] -0,03 [-0,11; 0,04] 0,80 [0,51; 1,25]
<u>Ödem</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	33/246 (13,4)	NA [NA; NA]	99/239 (41,4)	NA [99,0; NA]	0,24 [0,16; 0,35]; < 0,0001 0,32 [0,23; 0,46] -0,28 [-0,36; -0,20] 0,20 [0,13; 0,32]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	3/246 (1,2)	NA [NA; NA]	1/239 (0,4)	NA [NA; NA]	2,58 [0,27; 24,87]; 0,3950 2,91 [0,31; 27,82] 0,01 [-0,01; 0,02] 2,82 [0,30; 26,59]

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

Studie Population	Bosutinib		Imatinib		HR [95 %-KI]; p-Wert RR [95 %-KI] RD [95 %-KI] OR [95 %-KI]
	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	n/N (%)	Median ^a (Wochen) [95 %-KI]	
<u>Vaskuläres Ereignis</u>					
Jeglicher CTCAE-Grad					
BFORE mITT-Population	13/246 (5,3)	NA [NA; NA]	6/239 (2,5)	NA [NA; NA]	2,13 [0,81; 5,61]; 0,1184 2,10 [0,81; 5,45] 0,03 [-0,01; 0,06] 2,20 [0,82; 5,88]
CTCAE-Grad ≥ 3					
BFORE mITT-Population	6/246 (2,4)	NA [NA; NA]	1/239 (0,4)	NA [NA; NA]	6,49 [0,78; 53,99]; 0,0466 5,83 [0,71; 48,06] 0,02 [0,00; 0,04] 5,81 [0,72; 46,90]
<p>Quelle: Zusatzanalysen für Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017).</p> <p>a: Mediane Zeit bis zum ersten Auftreten eines relevanten Ereignisses (Kaplan-Meier-Analyse).</p> <p>ARD: absolute Risikoreduktion; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT-Population: modifizierte Intention-to-treat-Population; NA: nicht zutreffend (Median nicht erreicht); n. b.: nicht berechenbar OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko.</p>					

G.4 Darstellung der Kaplan-Meier-Kurven für betrachtete Ereigniszeitanalysen

G.4.1 Endpunkt OS, mITT-Population

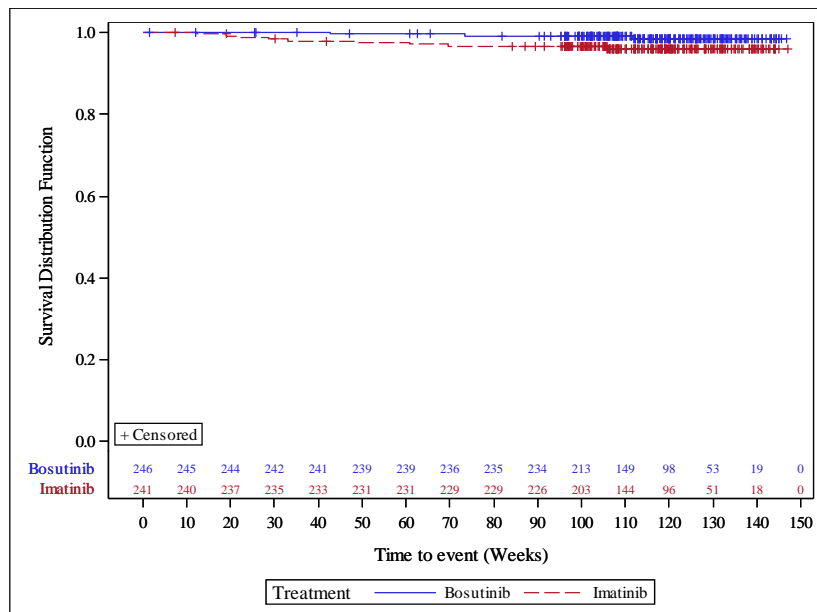


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Gesamtüberlebens in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.2 Endpunkt OS, ITT-Population

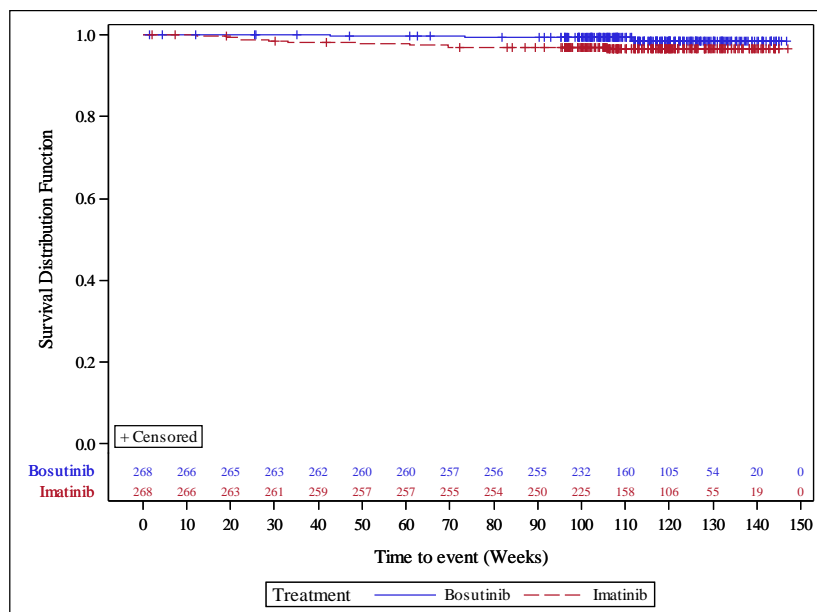


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des Gesamtüberlebens in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.3 Endpunkt Ansprechen (Zeit bis zum Ansprechen), mITT-Population

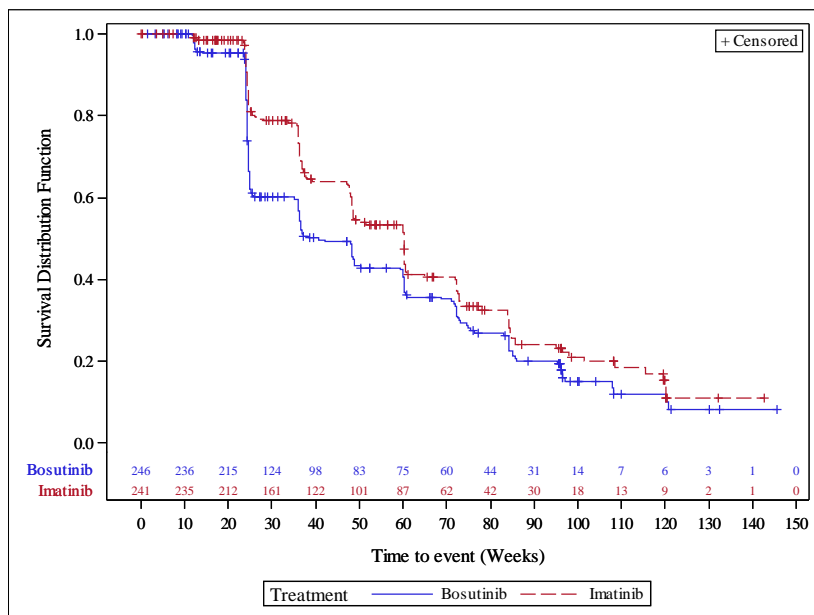


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MMR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

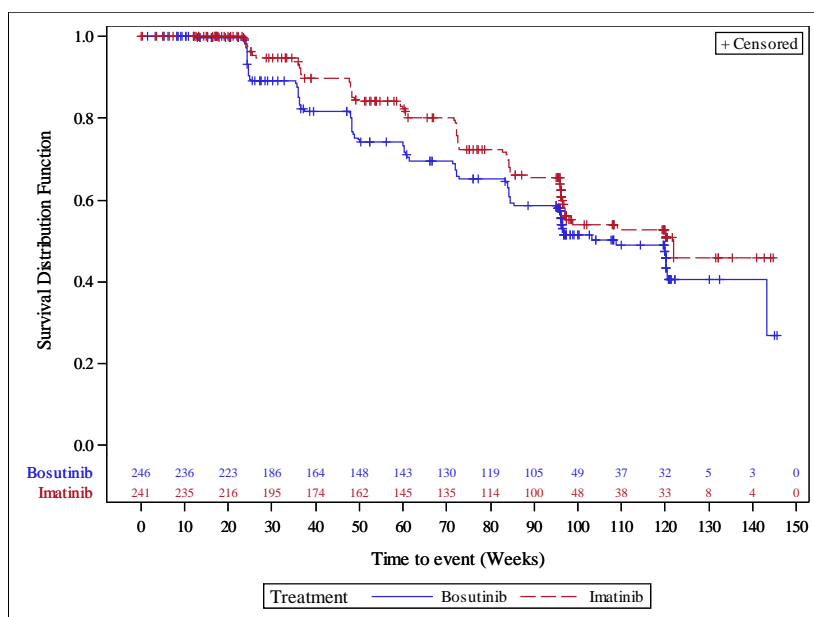


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR⁴ (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

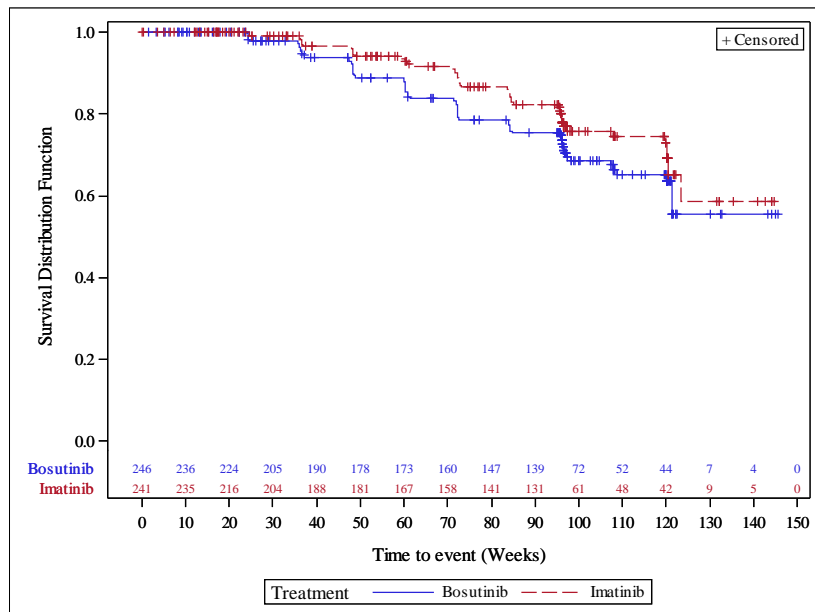


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR^{4,5} (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

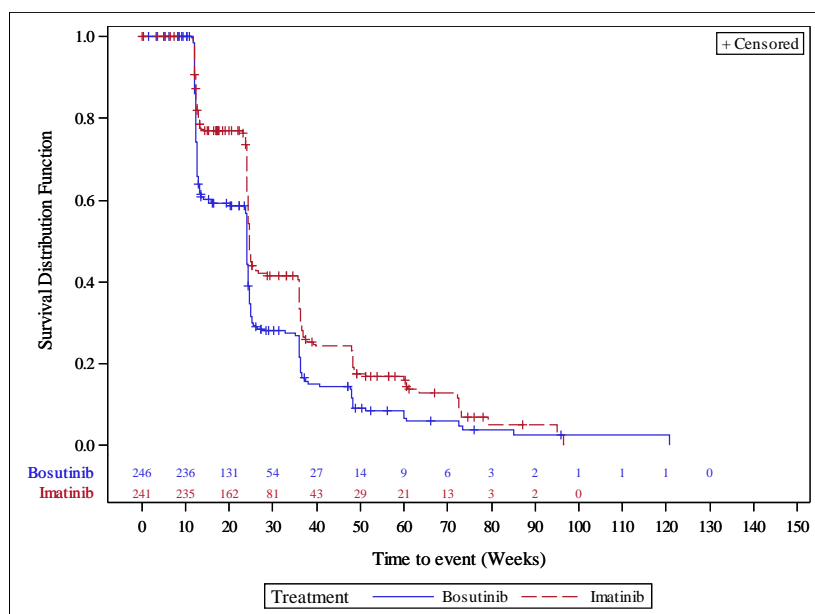


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum CCyR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.4 Endpunkt Ansprechen (Zeit bis zum Ansprechen), ITT-Population

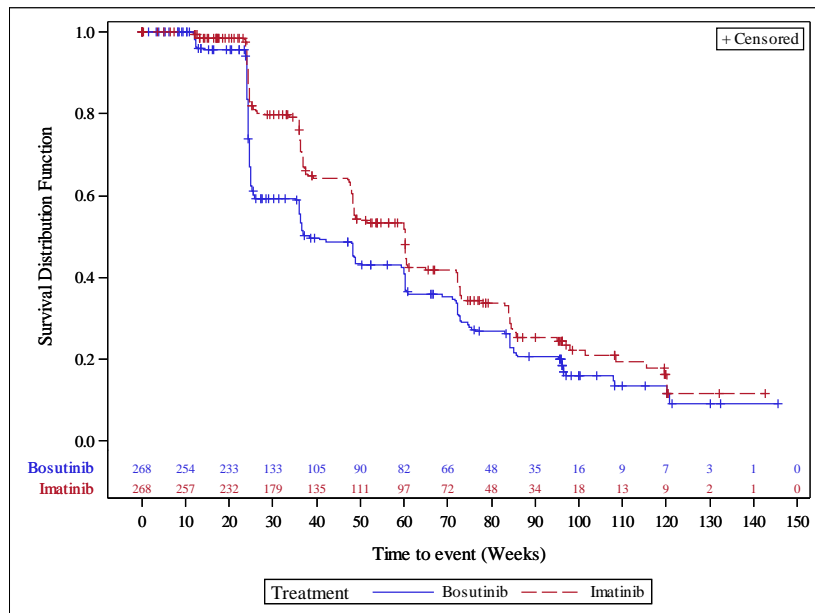


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MMR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

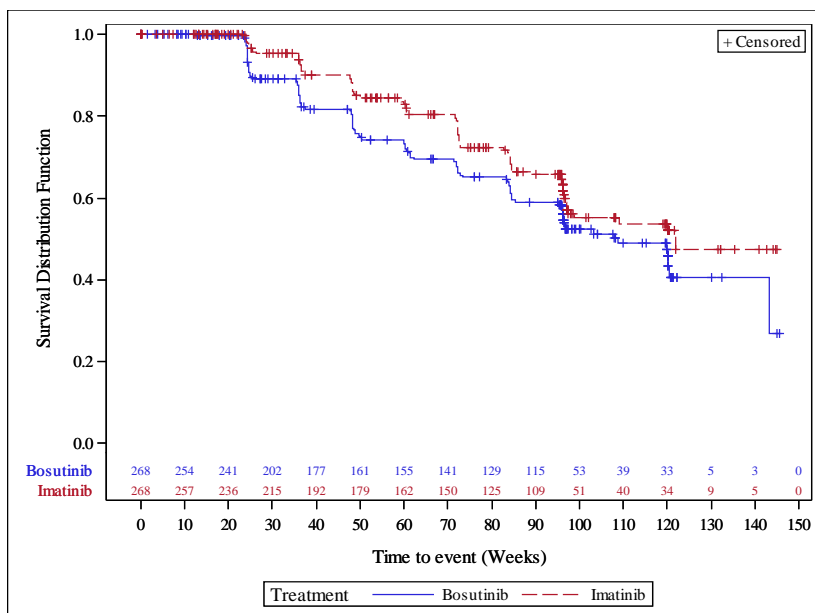


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR⁴ (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

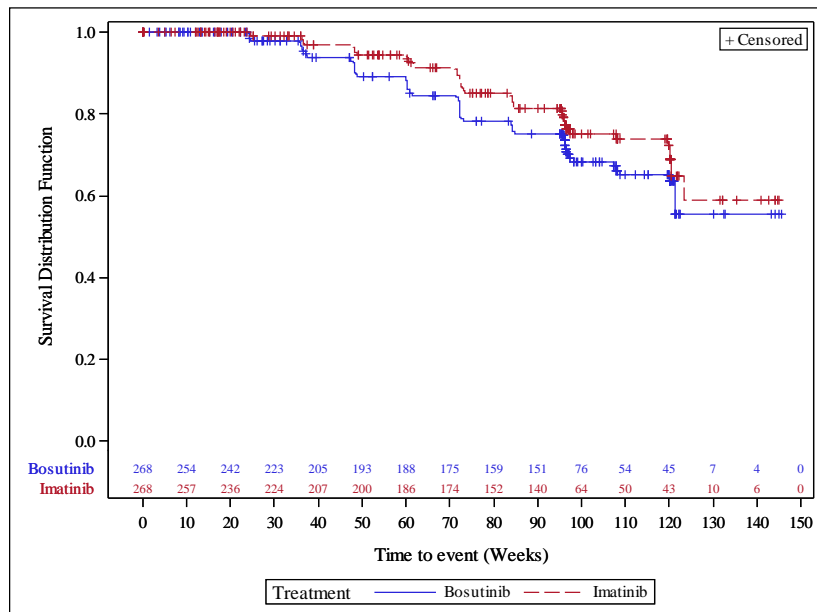


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum MR^{4,5} (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

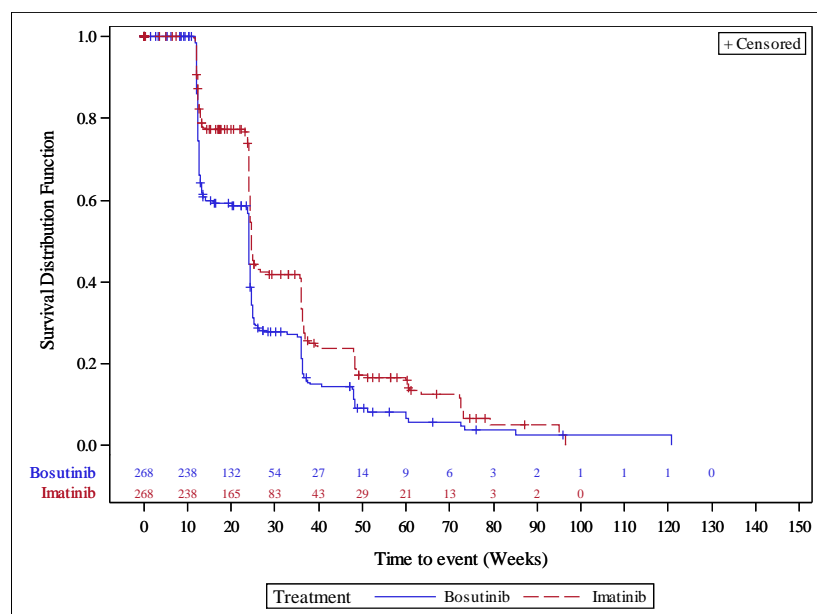


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum CCyR (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.5 Endpunkt Ansprechen (Dauer des Ansprechens), mITT-Population

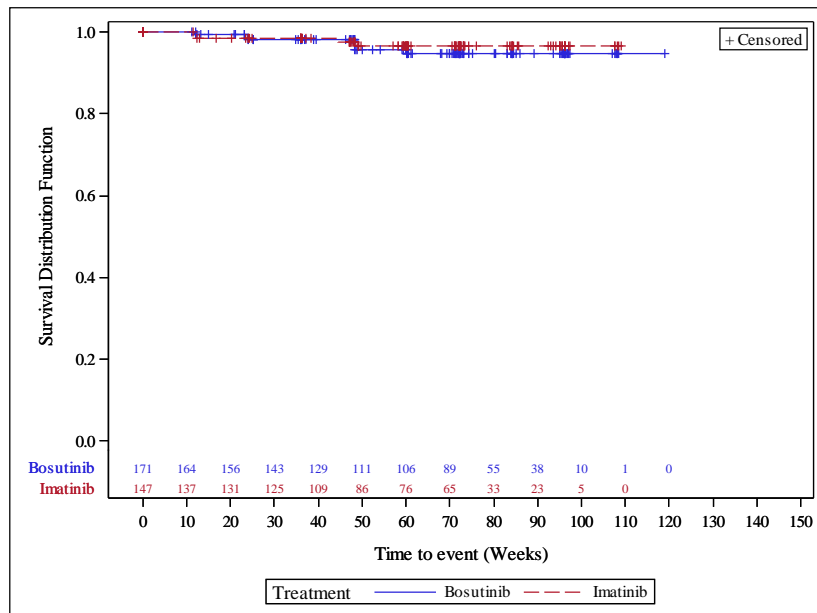


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (nur Responder) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

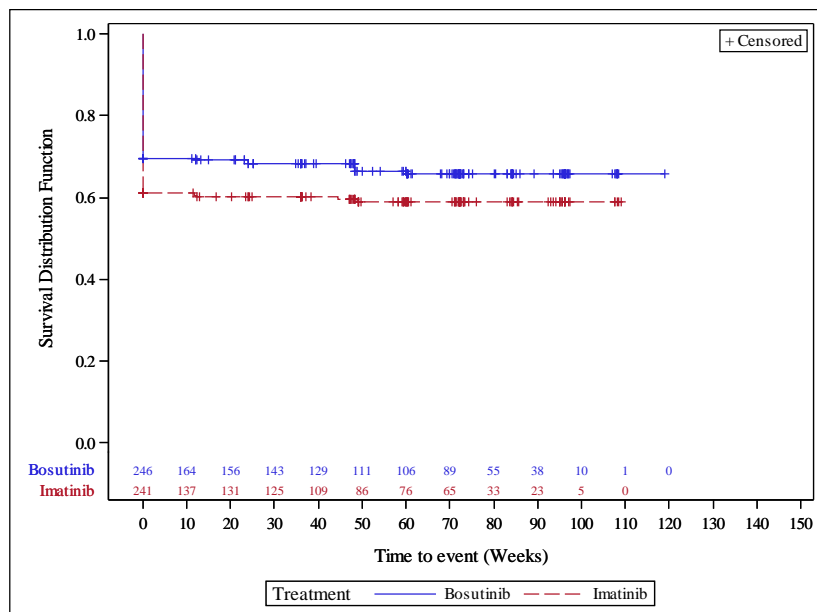


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (alle Patienten) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.6 Endpunkt Ansprechen (Dauer des Ansprechens), ITT-Population

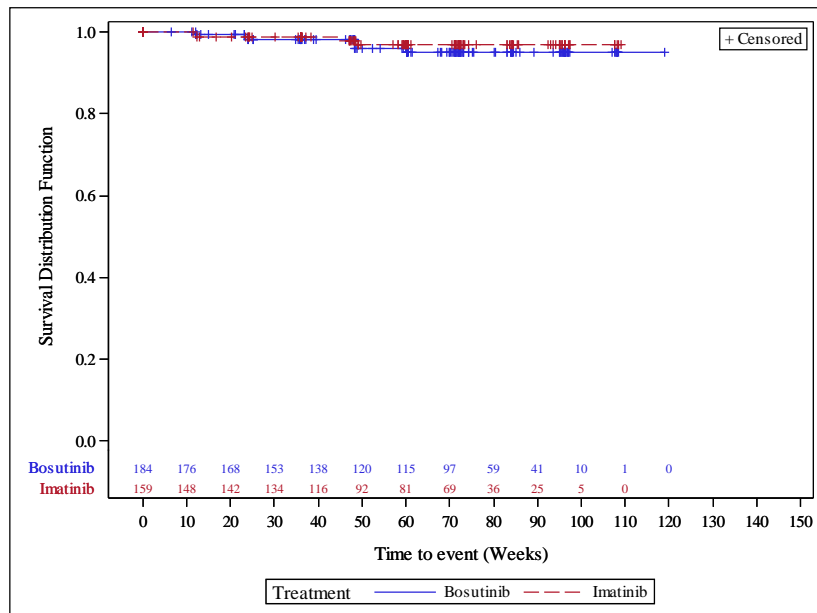


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (nur Responder) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

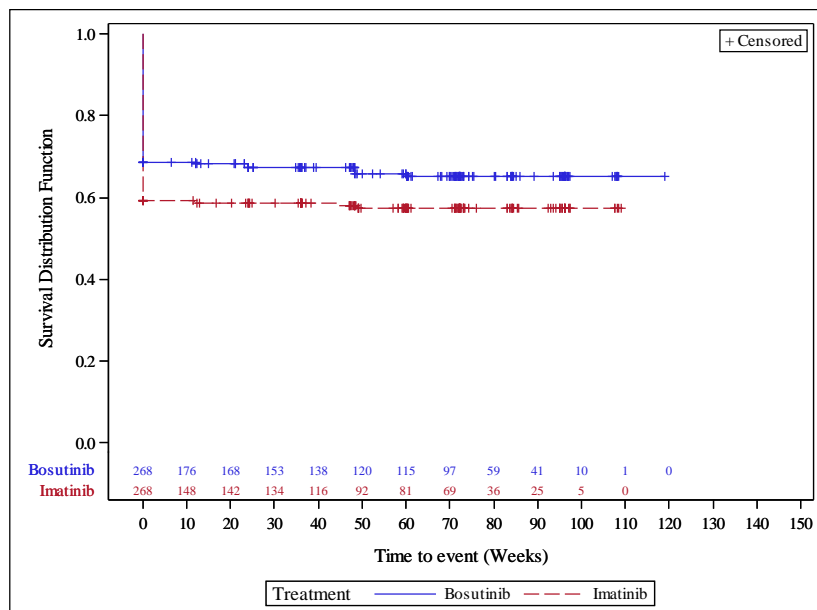


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Plot der Dauer des MMR (alle Patienten) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.7 Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/BK, mITT-Population

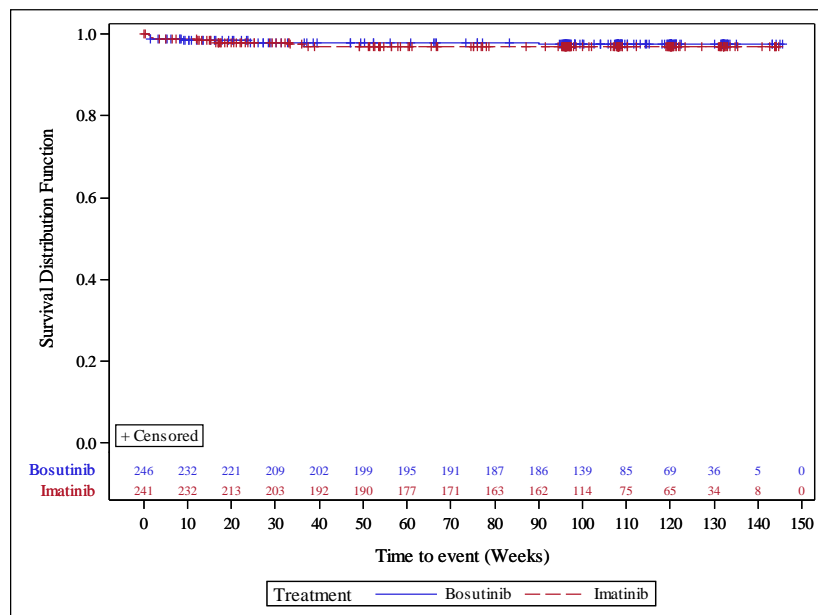


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.8 Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/BK, mITT-Population – Subgruppenanalysen

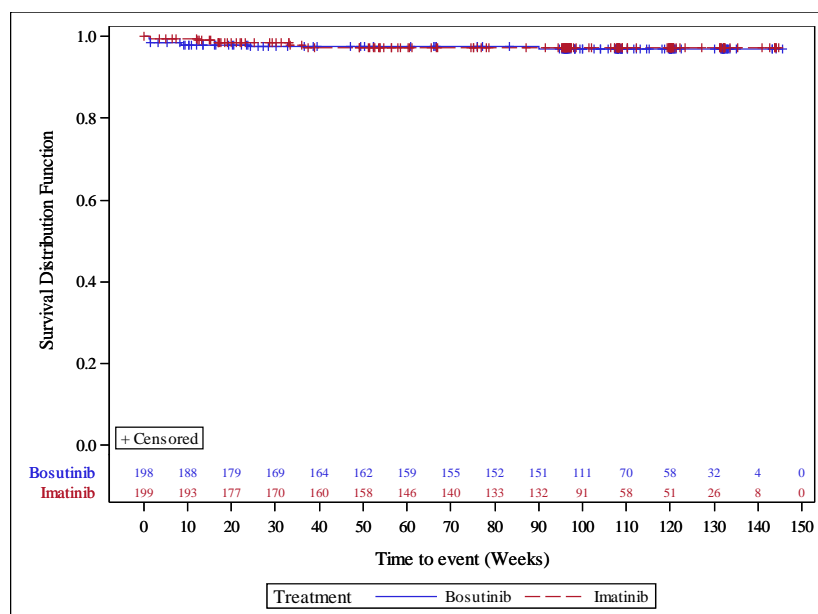


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Subgruppe der Patienten mit Alter < 65 Jahre in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

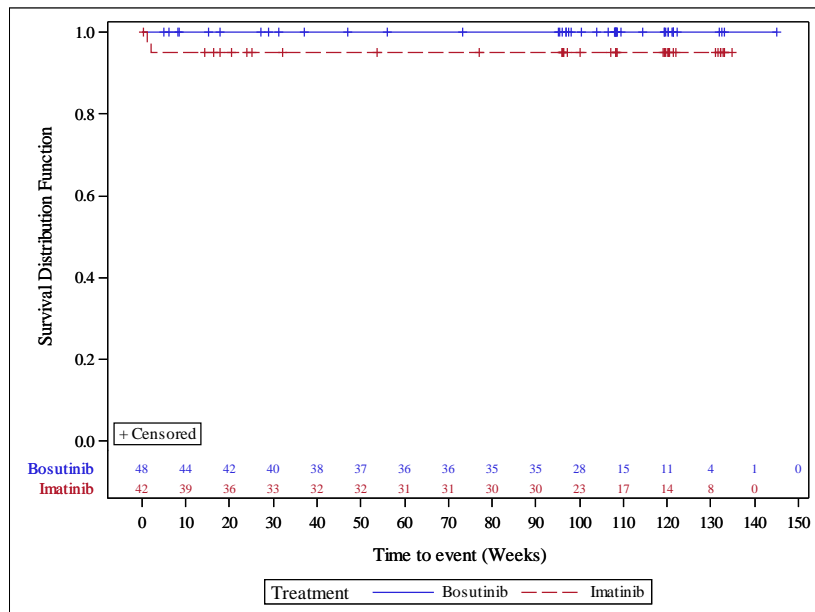


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Subgruppe der Patienten mit Alter ≥ 65 Jahre in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.9 Endpunkt Zeit bis zur Transformation in die AP/BK, ITT-Population

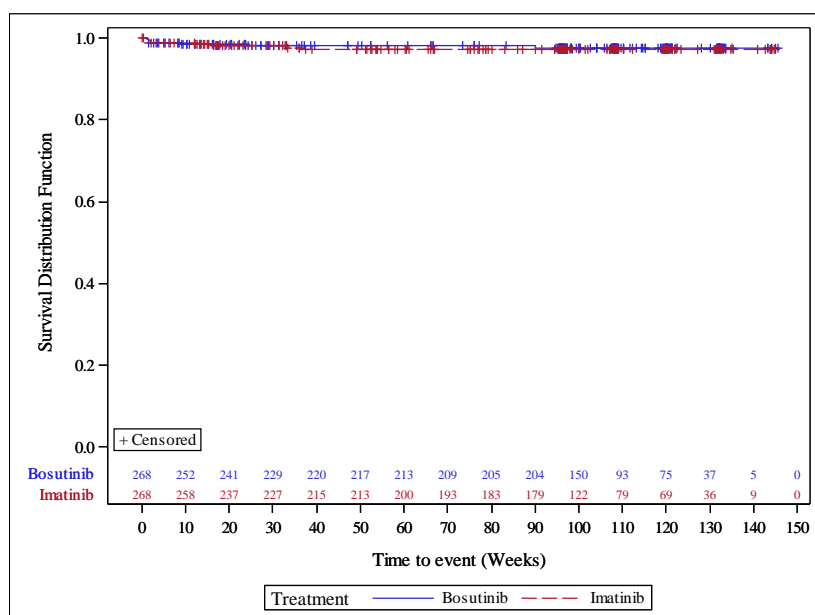


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur Transformation in die AP/BK (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.10 Endpunkt EFS, mITT-Population

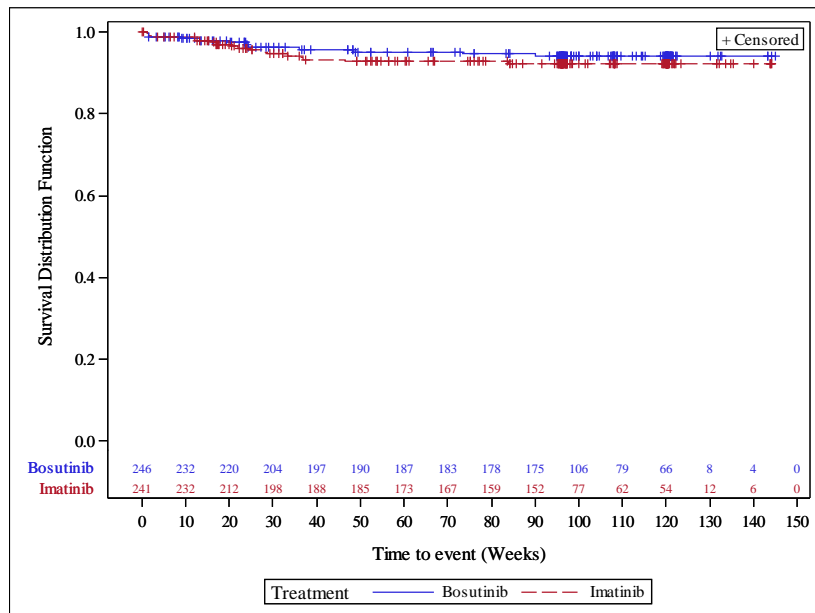


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Plot des EFS (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.11 Endpunkt EFS, ITT-Population

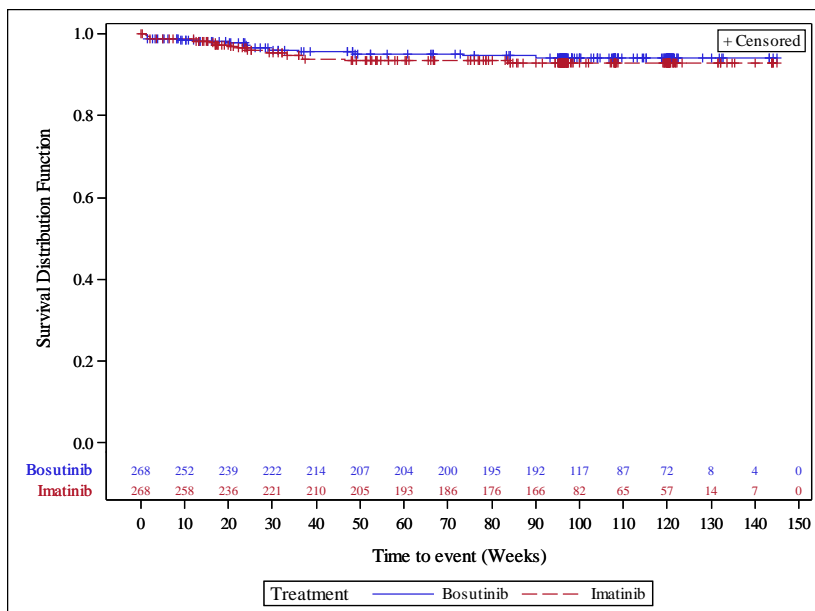


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Plot des EFS (unter Zensierung von Patienten mit konkurrierenden Ereignissen) in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.12 Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (maßgebliche und alternative MID), mITT-Population

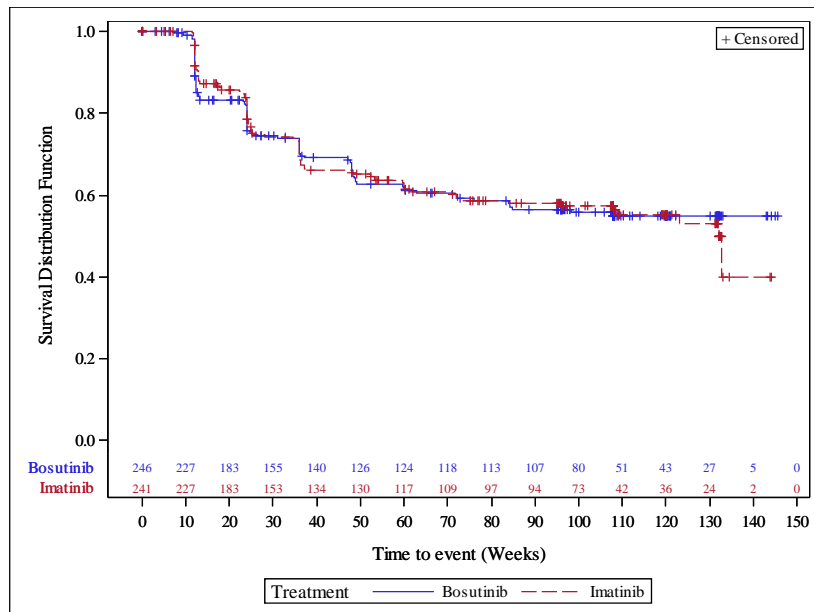


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

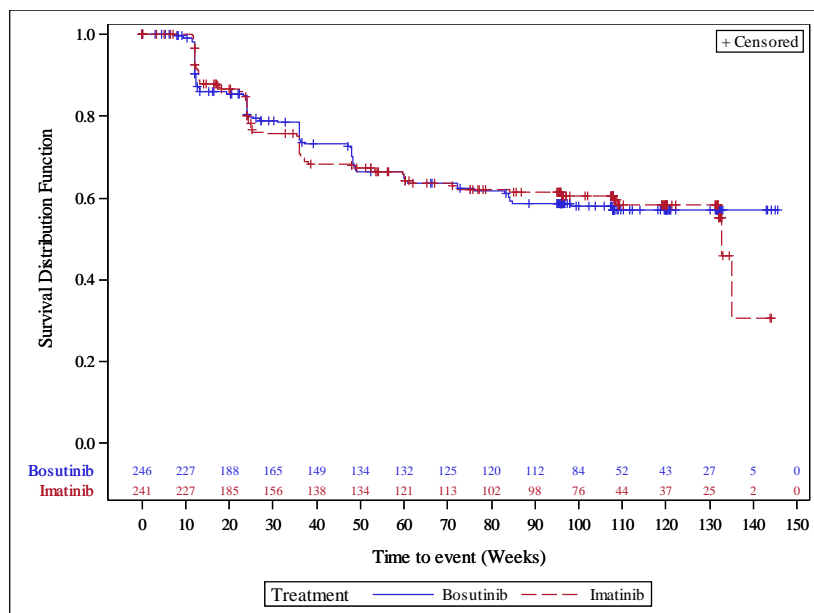


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.13 Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D VAS (maßgebliche und alternative MID), ITT-Population

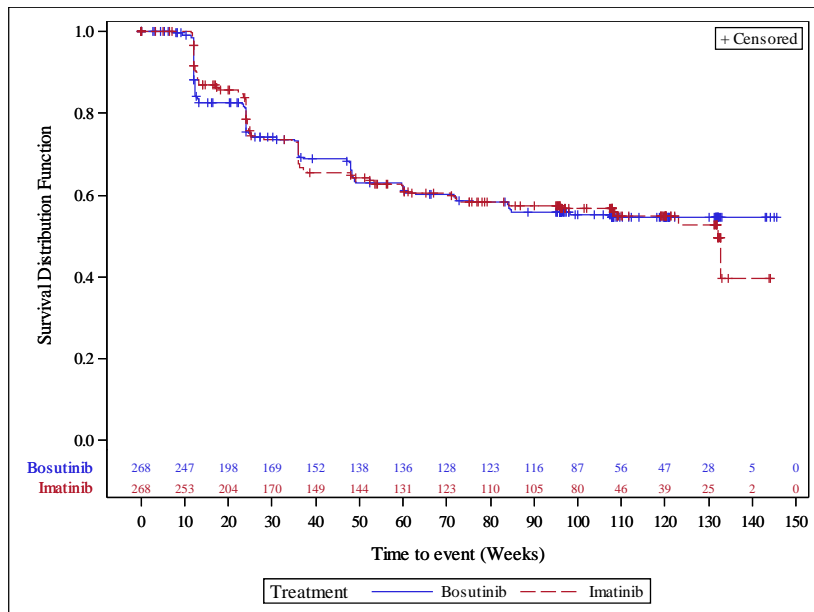


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

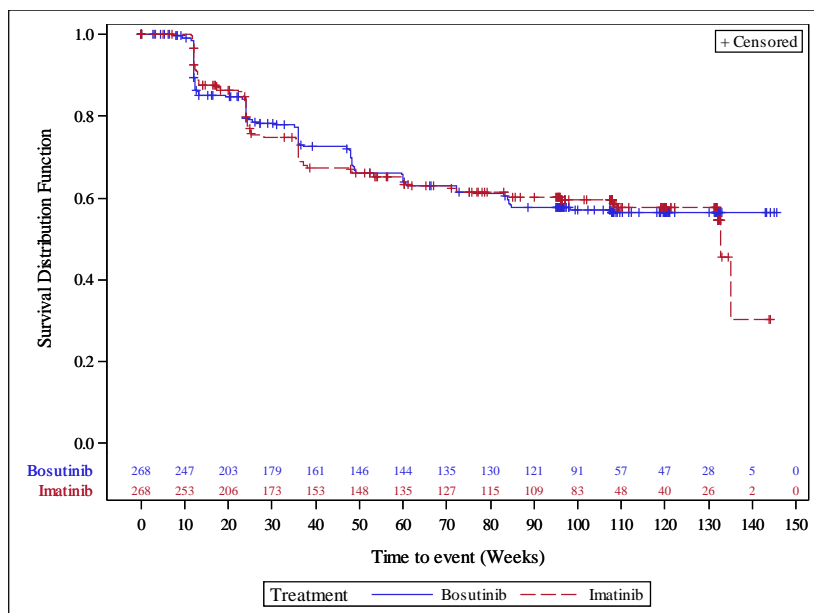


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS um ≥ 10 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.14 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (maßgebliche MID), mITT-Population

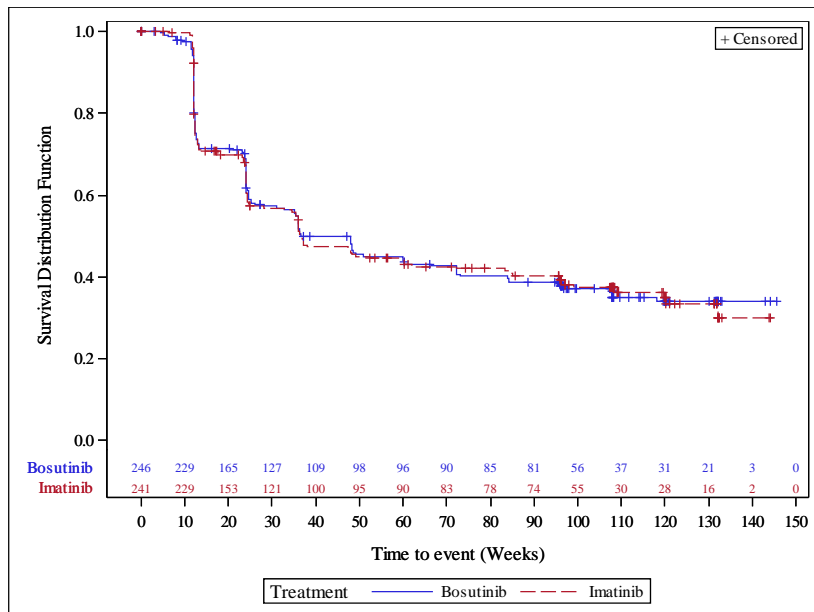


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

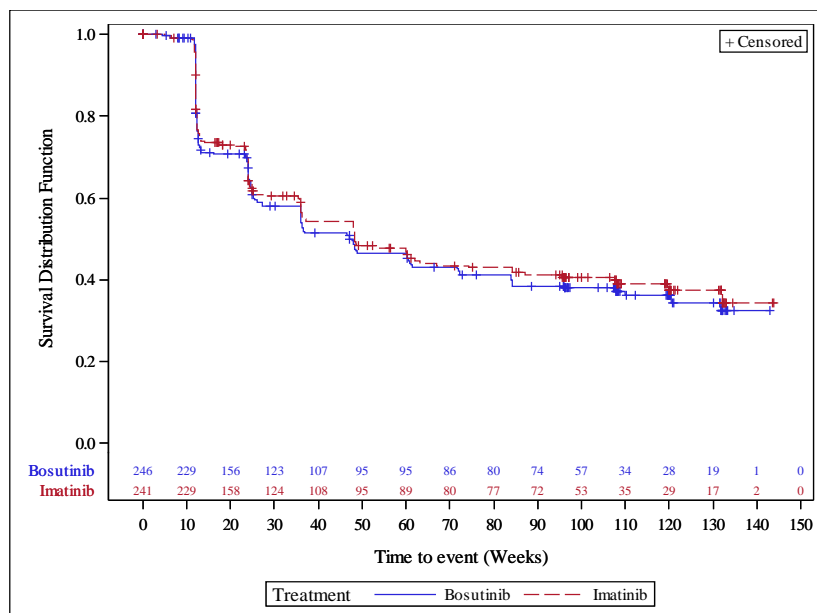


Abbildung 29: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT SWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

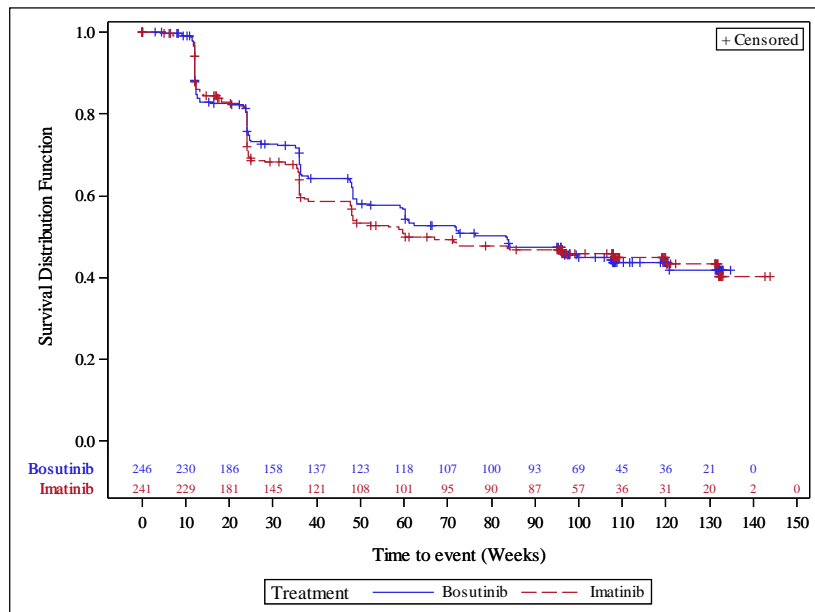


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

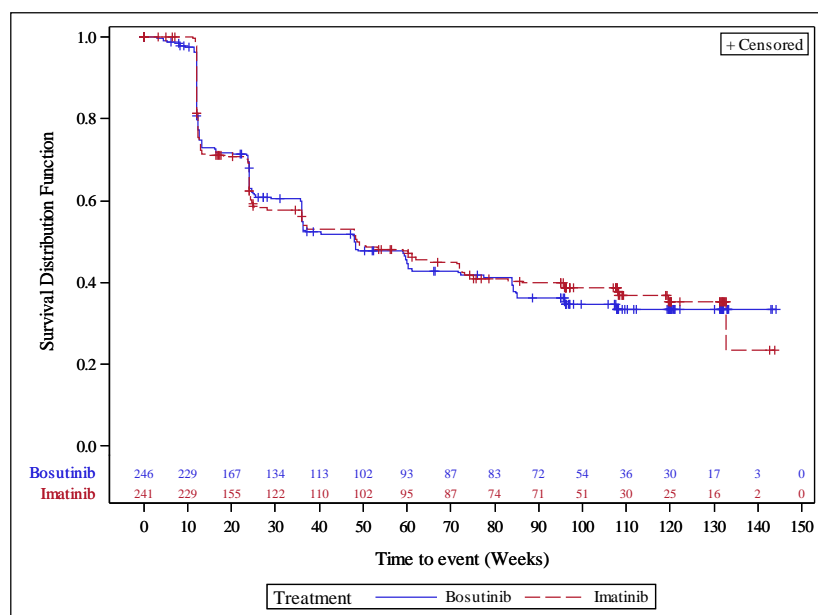


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

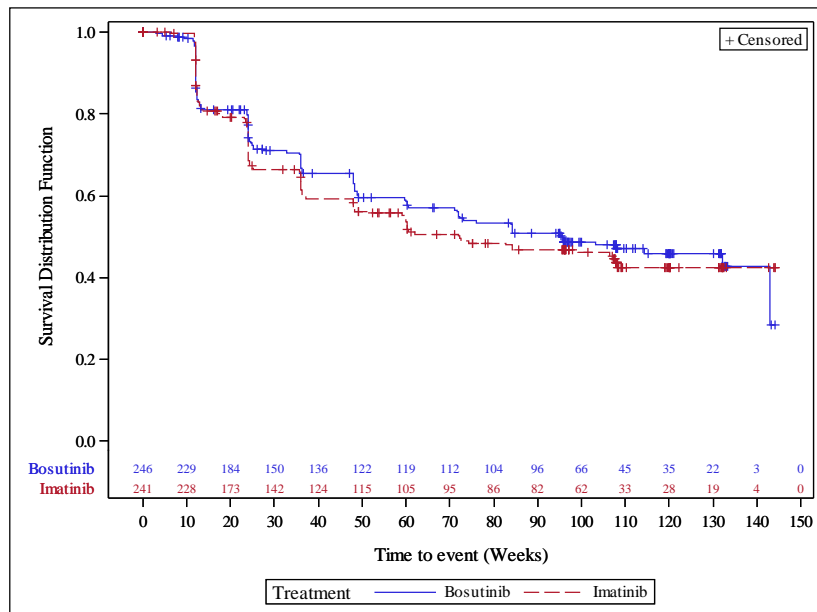


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um ≥ 4 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

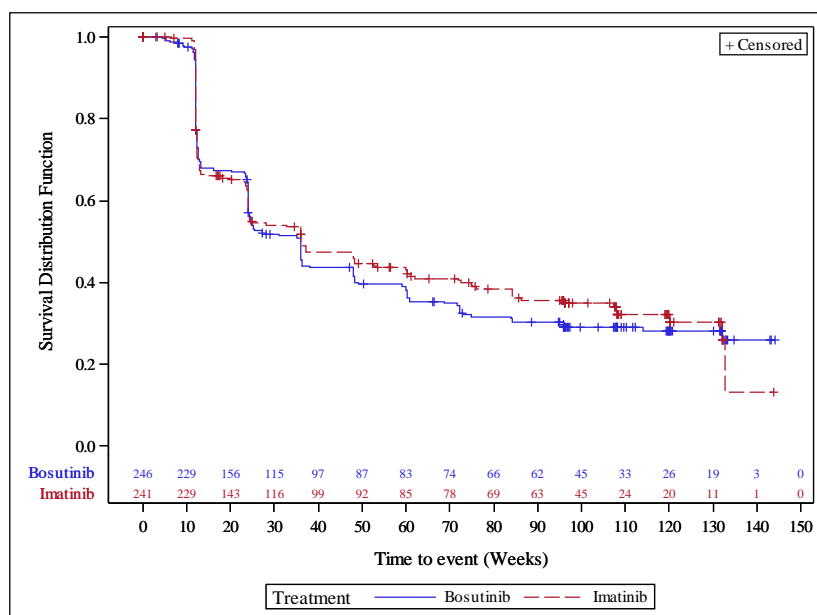


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscore um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

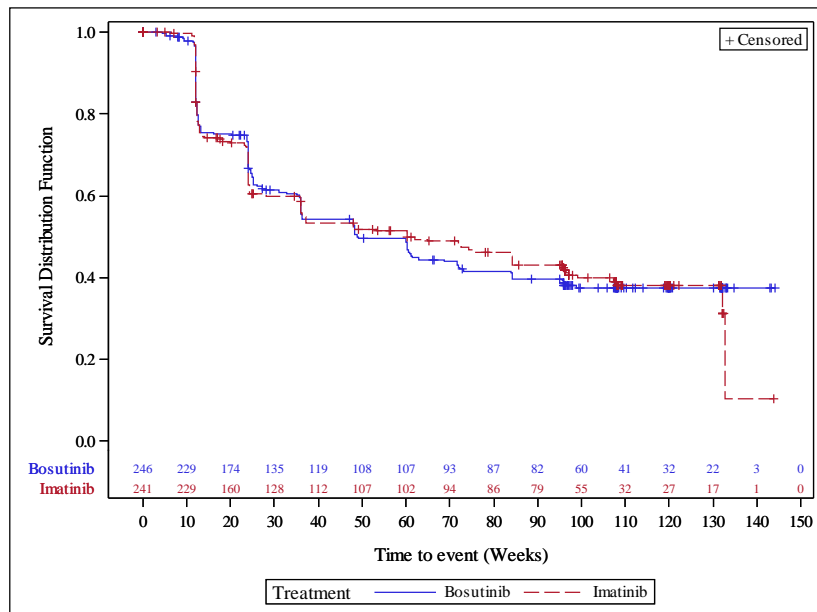


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

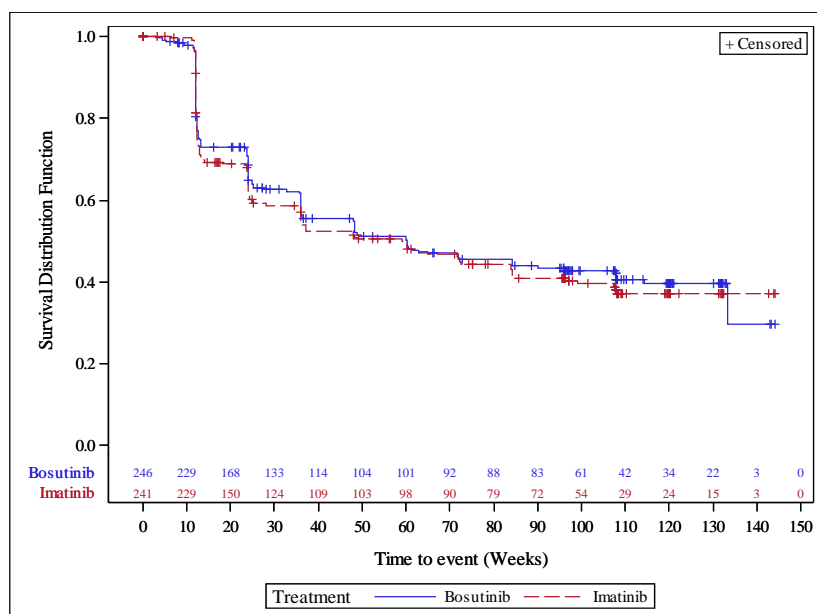


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 5 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.15 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (maßgebliche MID), mITT-Population – Subgruppenanalysen

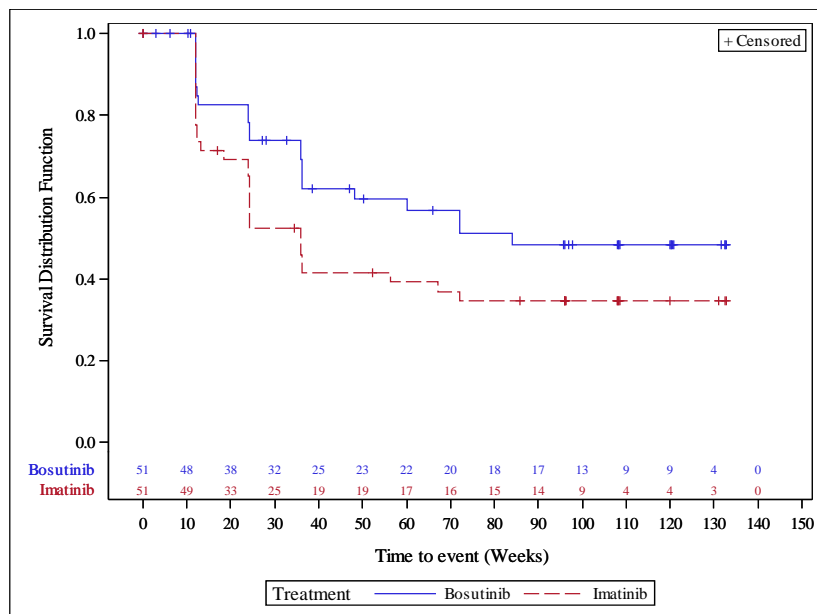


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $> 1,2$ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

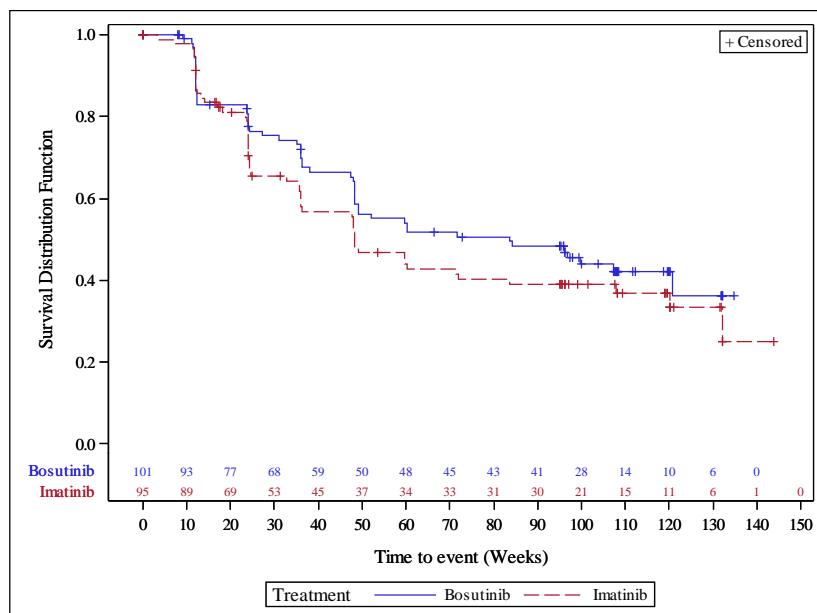


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

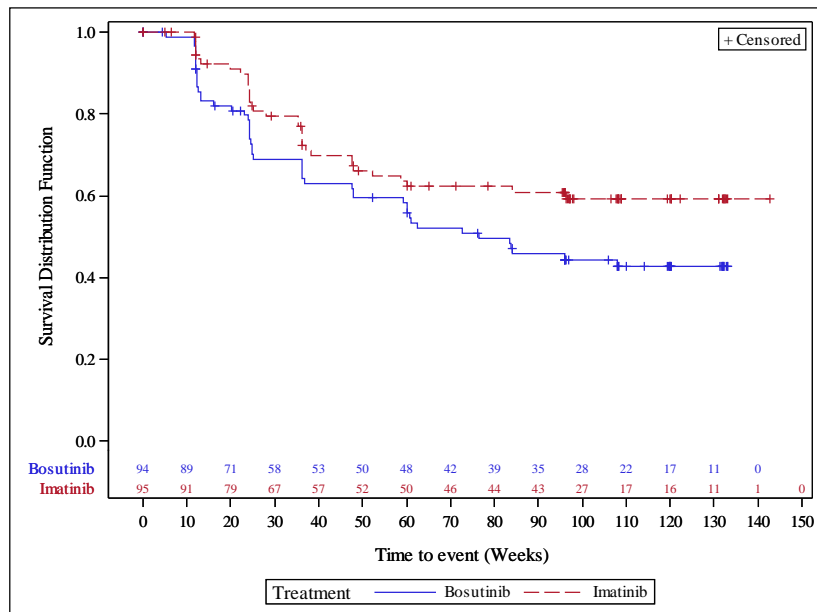


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $< 0,8$ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

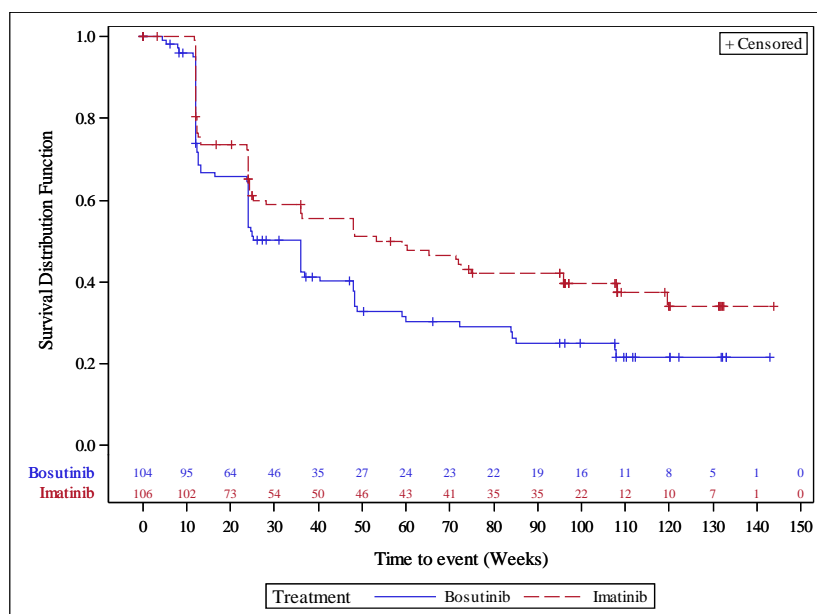


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

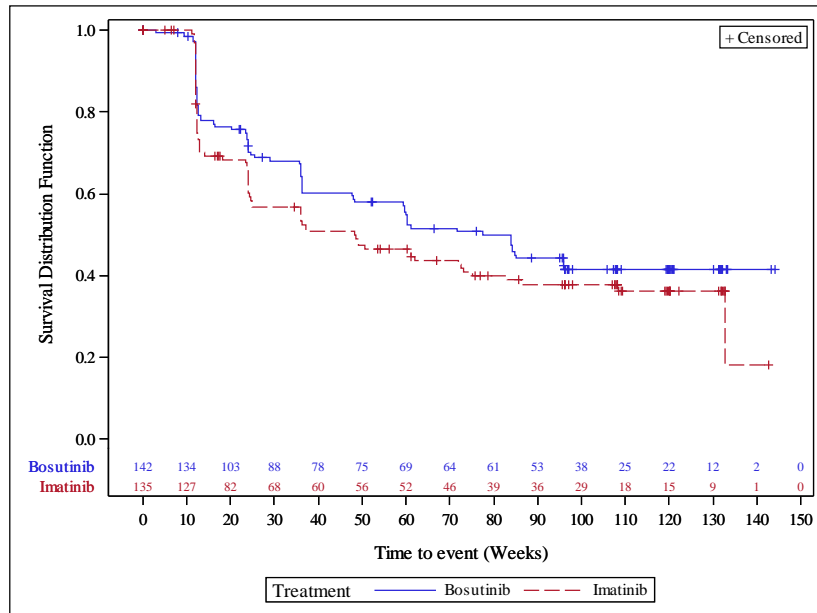


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 2 Punkte in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.16 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (alternative MID), mITT-Population

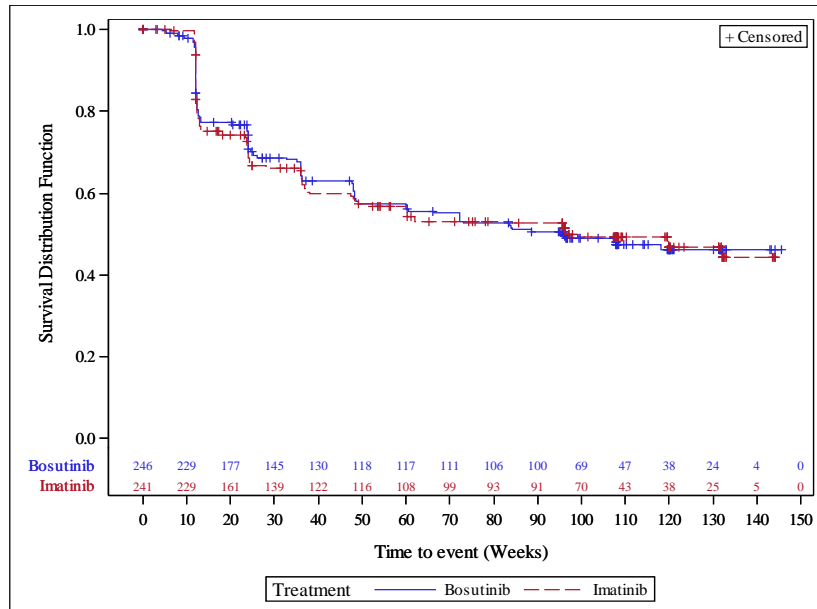


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

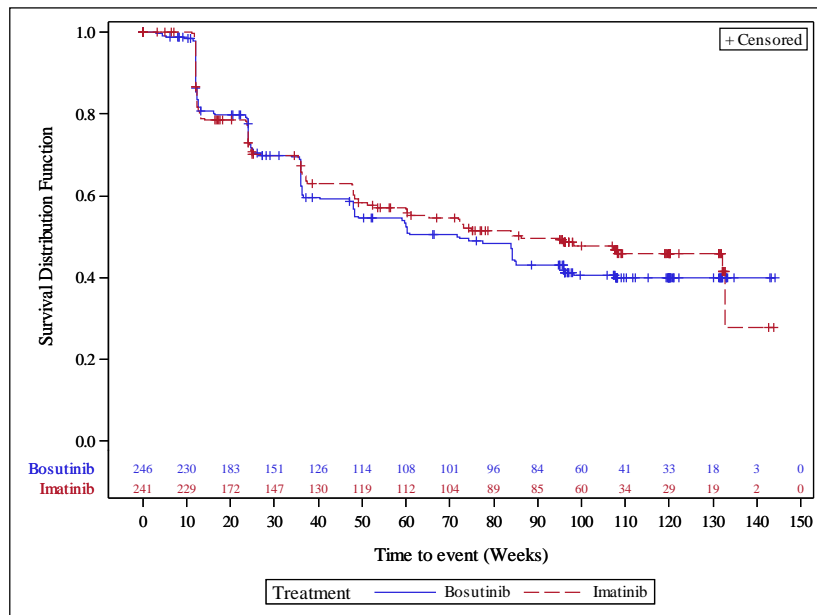


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

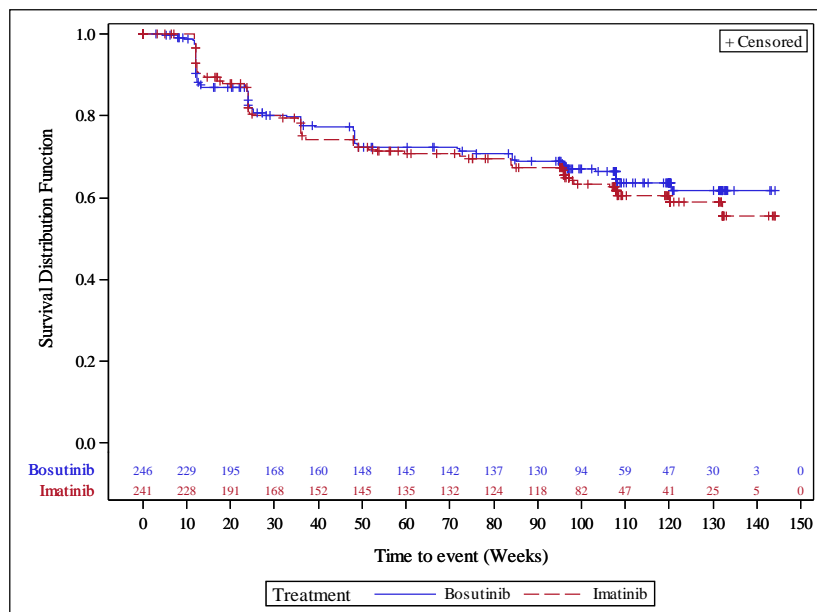


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

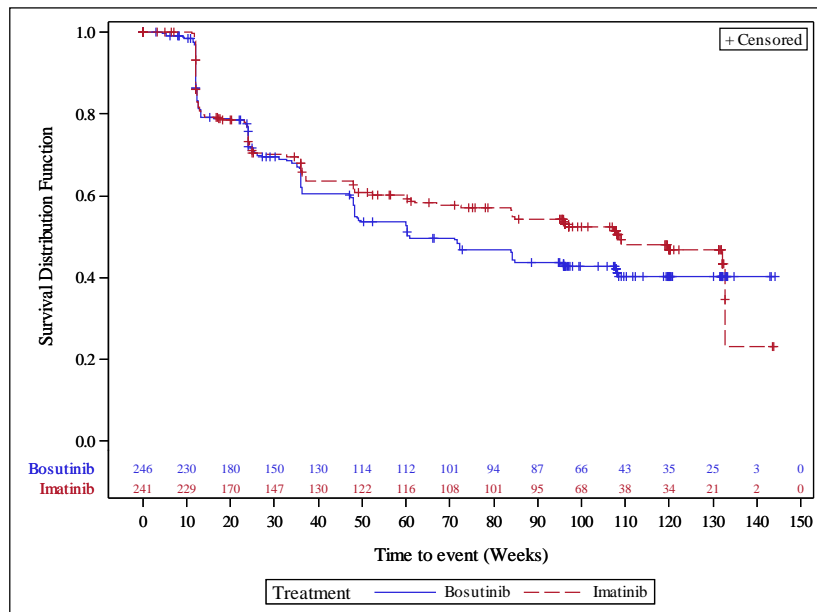


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscore um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

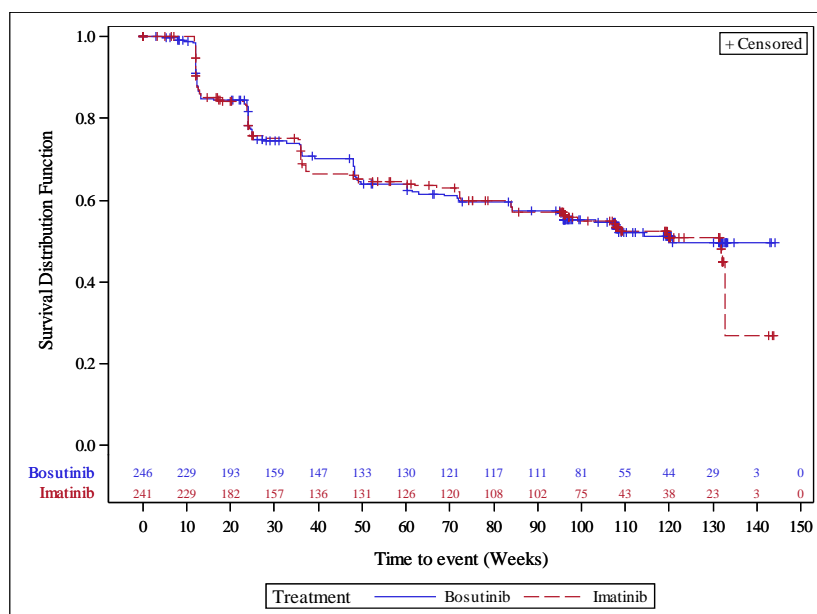


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 12 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

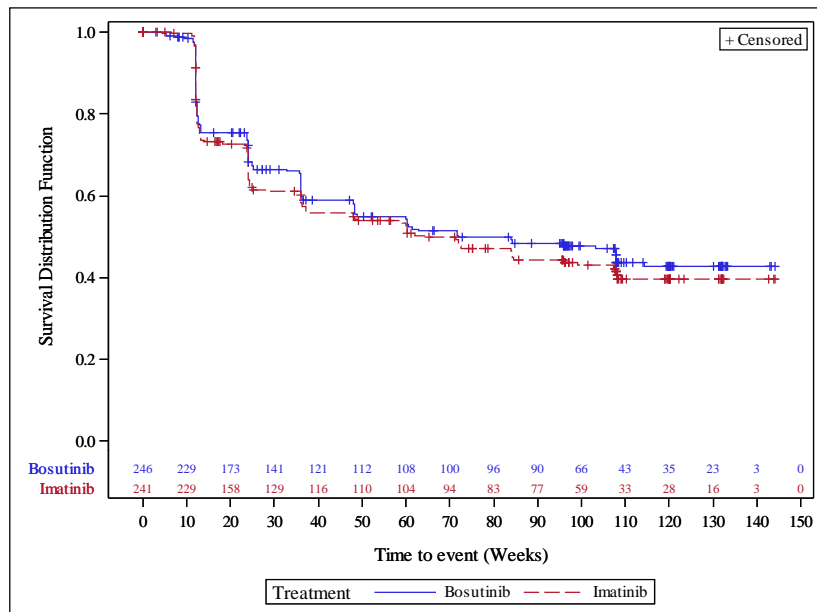


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.17 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (maßgebliche MID), ITT-Population

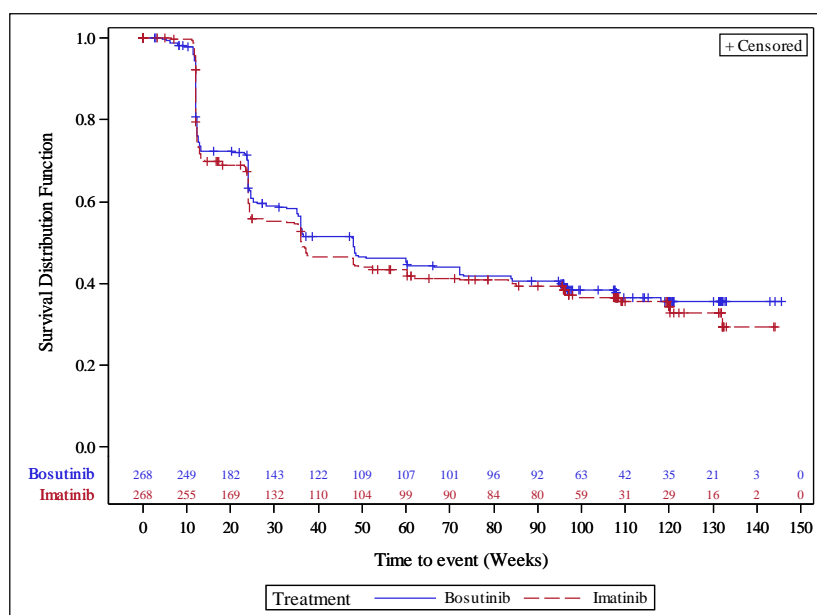


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

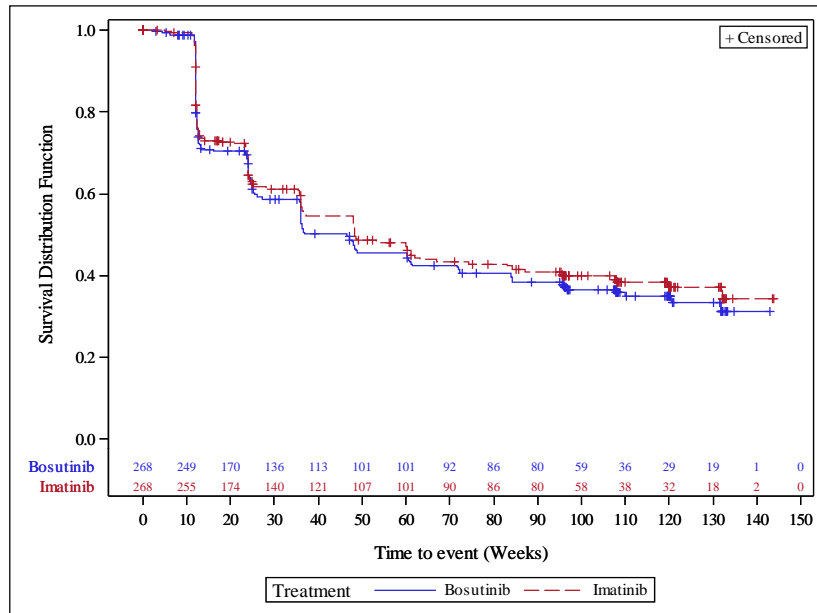


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT SWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

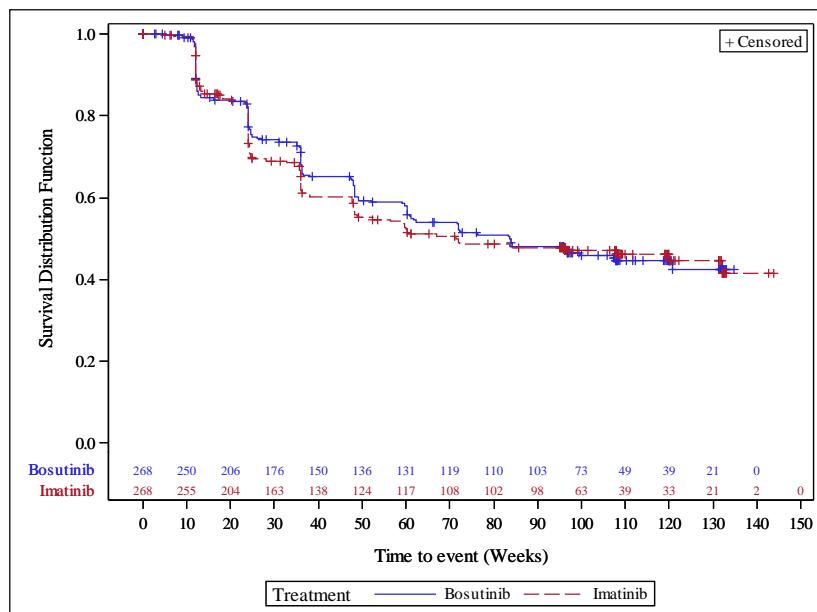


Abbildung 49: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT EWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

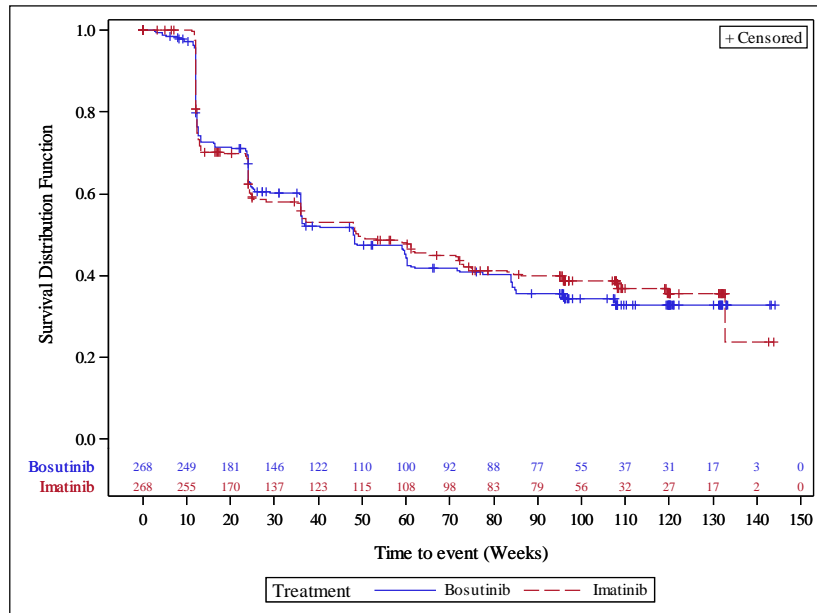


Abbildung 50: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 2 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

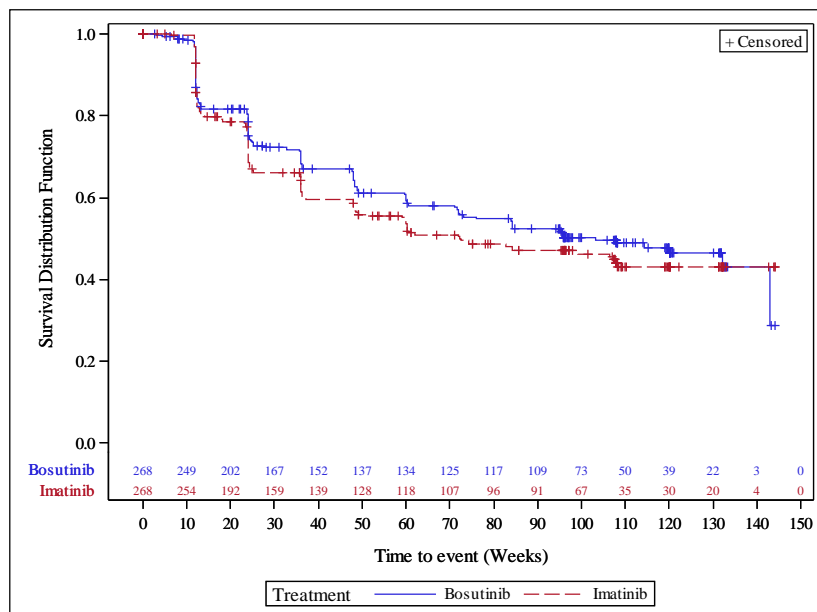


Abbildung 51: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um ≥ 4 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

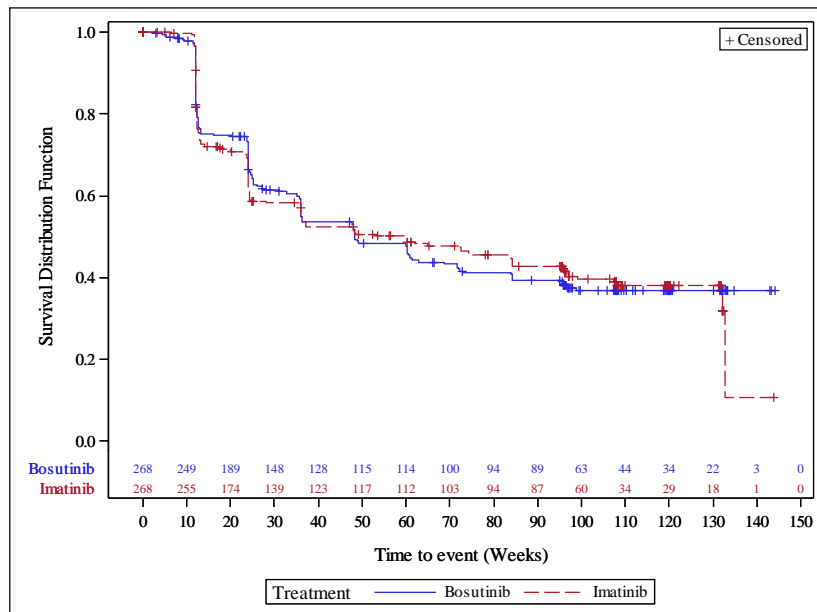


Abbildung 52: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

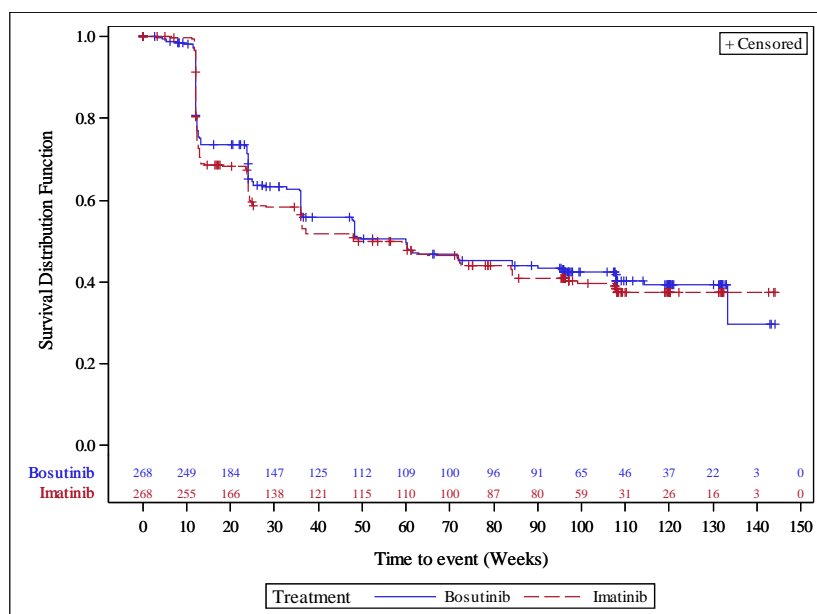


Abbildung 53: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 5 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.18 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu (alternative MID), ITT-Population

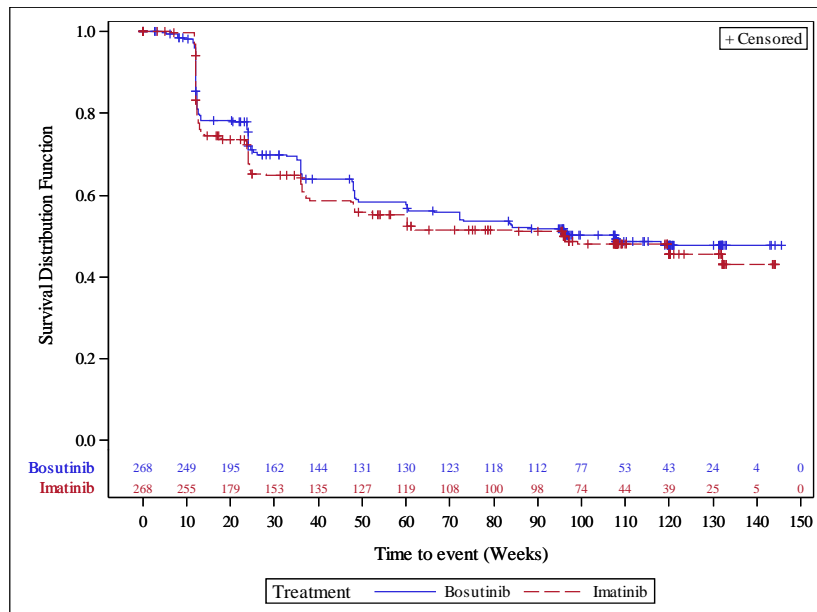


Abbildung 54: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT PWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

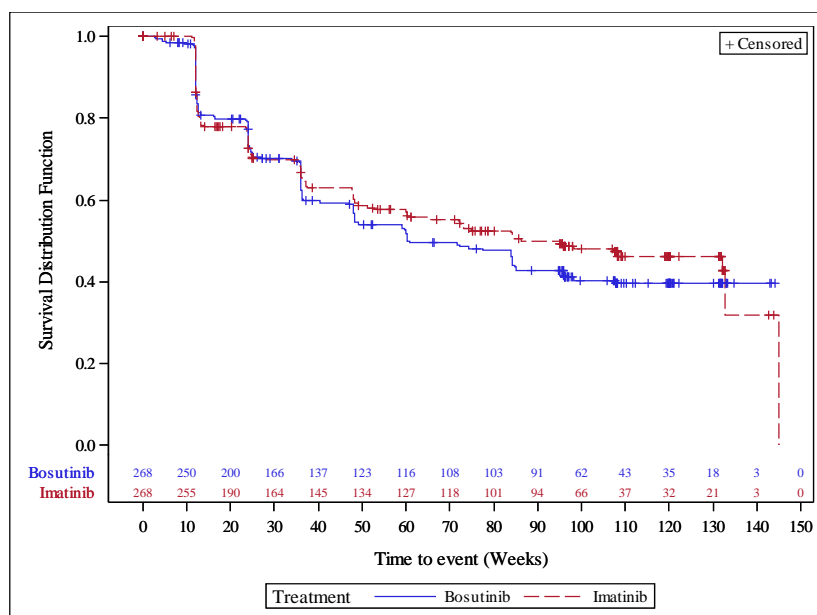


Abbildung 55: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT FWB um ≥ 3 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

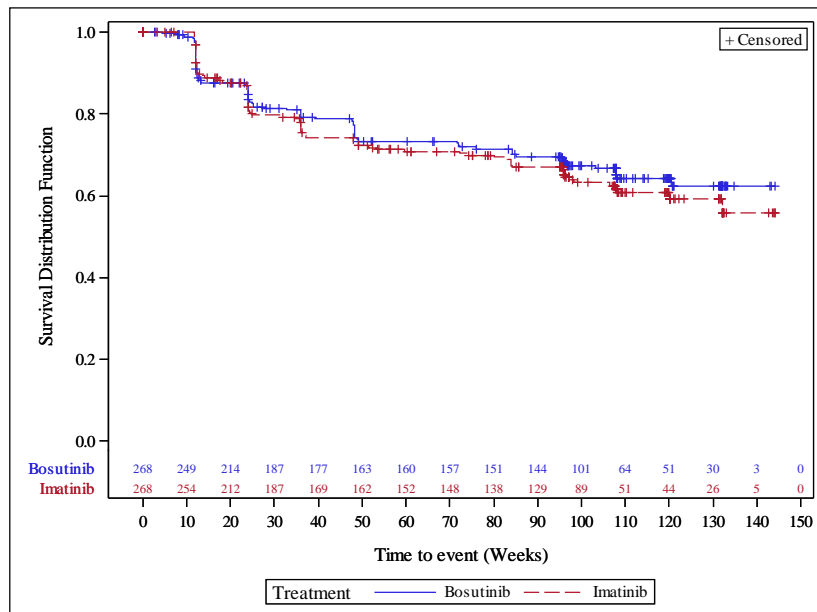


Abbildung 56: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT LeuS um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

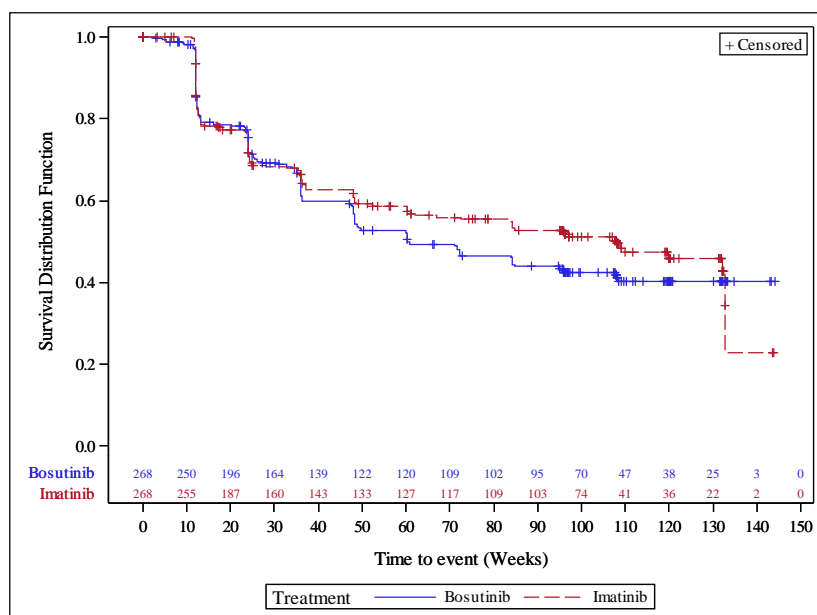


Abbildung 57: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-G-Gesamtscore um ≥ 7 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

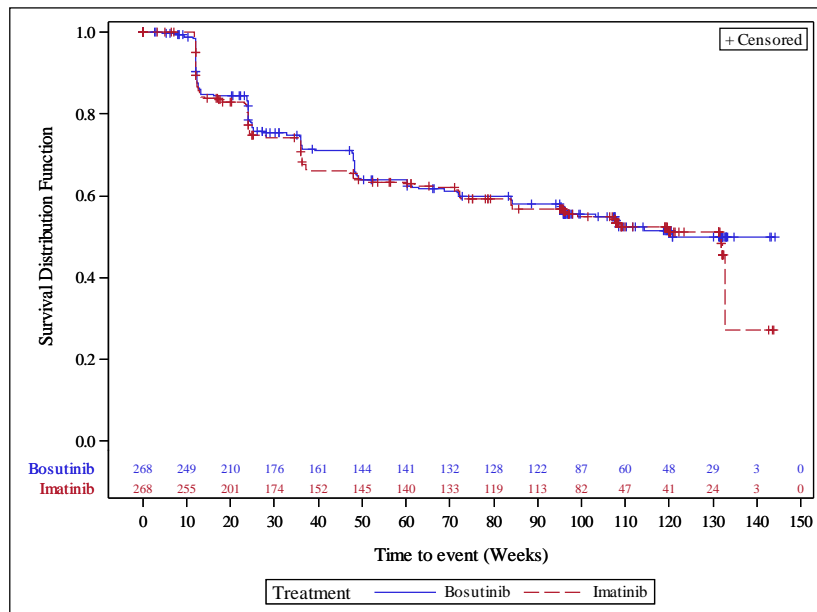


Abbildung 58: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscore um ≥ 12 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

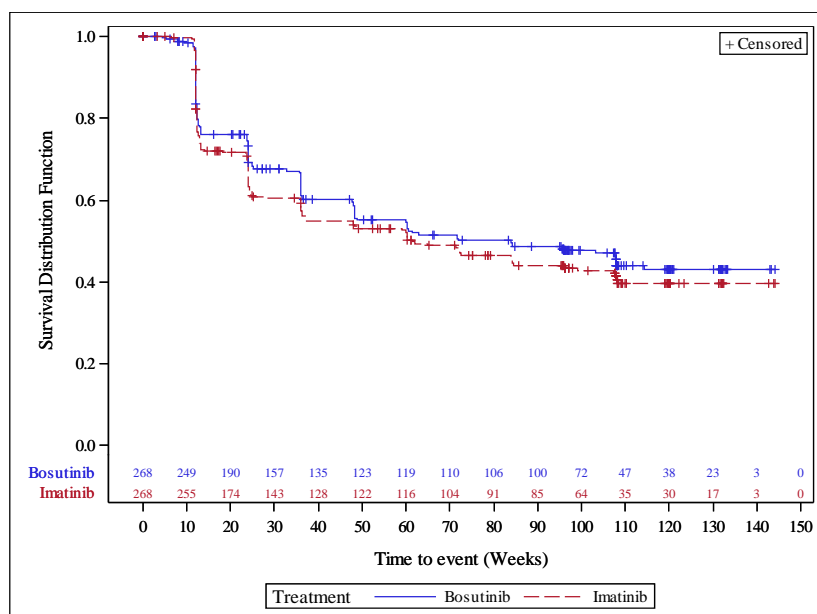


Abbildung 59: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Verschlechterung des FACT-Leu-TOI um ≥ 6 Punkte in der Studie BFORE, ITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.19 Endpunkt UE (Übersicht), Safety-Population

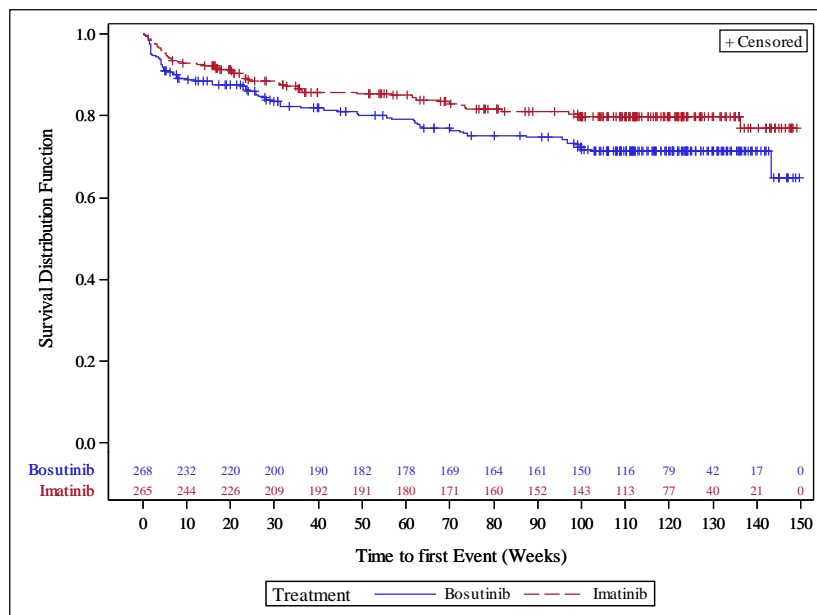


Abbildung 60: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

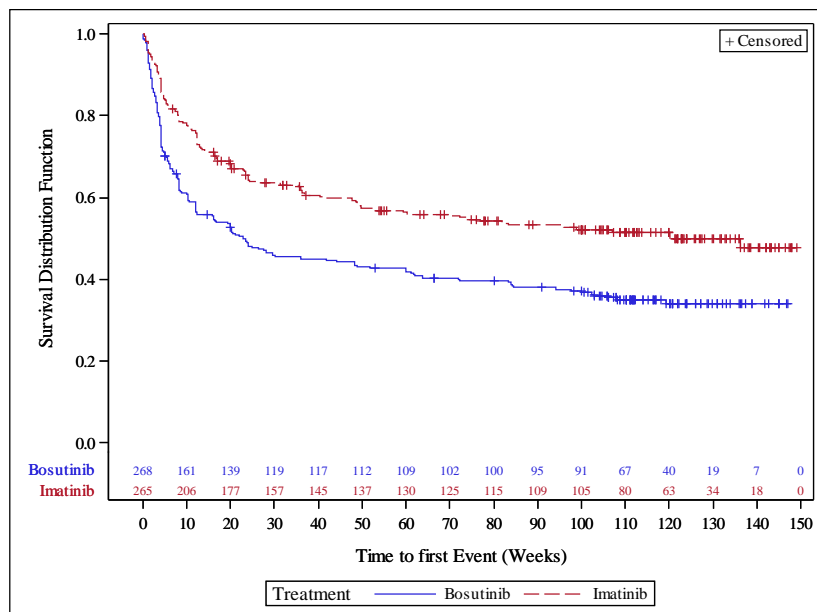


Abbildung 61: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

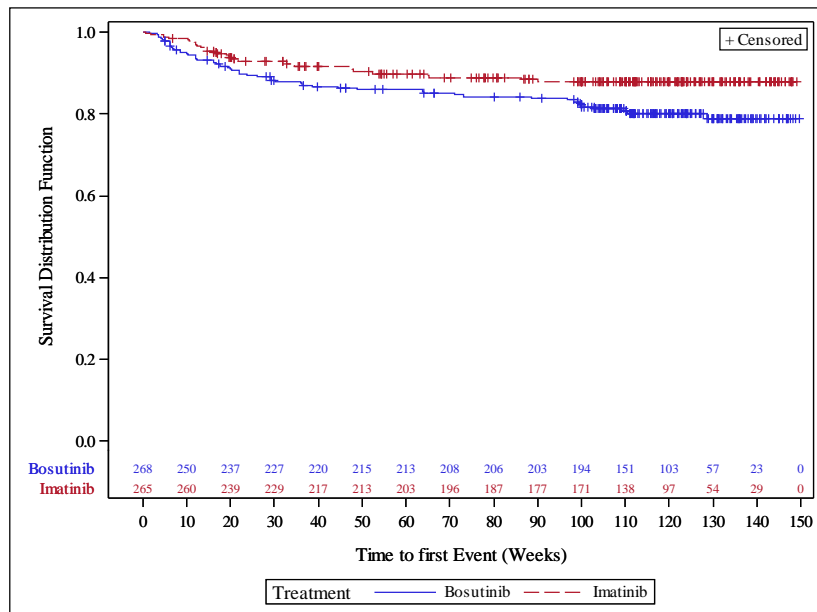


Abbildung 62: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.20 Endpunkt UE (Übersicht), Safety-Population – Subgruppenanalysen

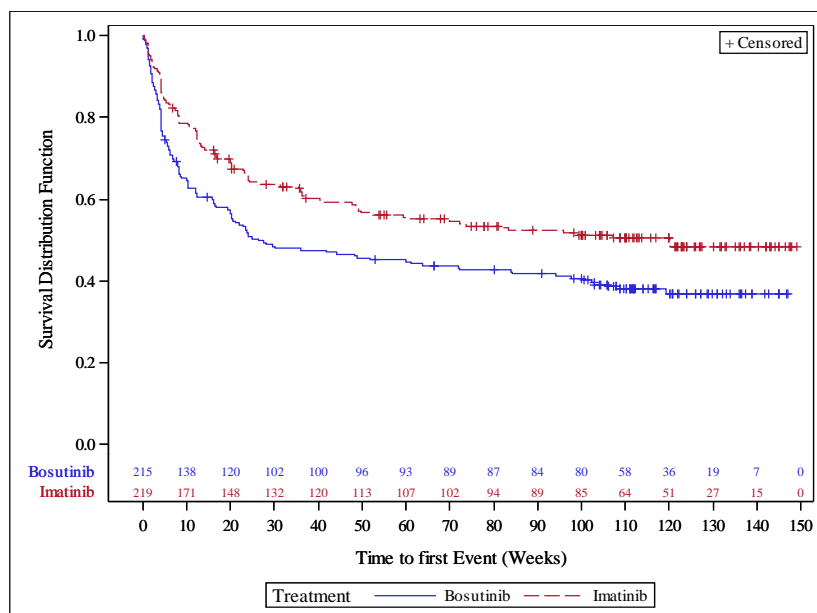


Abbildung 63: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Subgruppe der Patienten mit Alter < 65 Jahre in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

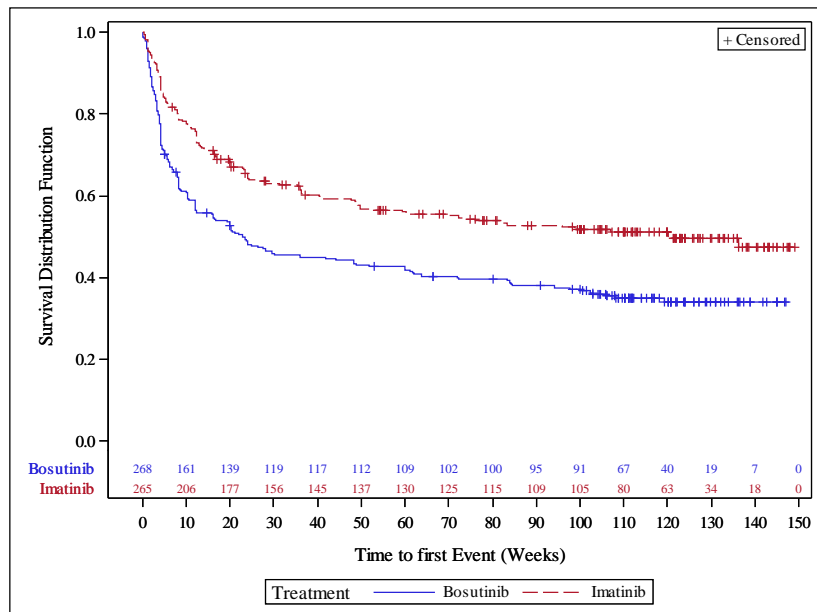


Abbildung 66: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (einschließlich progressassoziierter Ereignisse) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

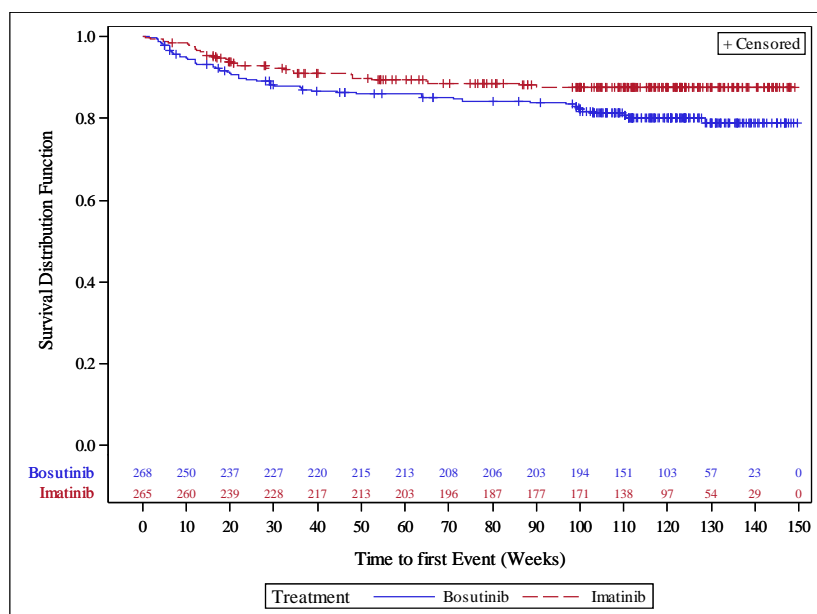


Abbildung 67: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE (einschließlich progressassoziierter Ereignisse) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.22 Endpunkt UE (SUE mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population

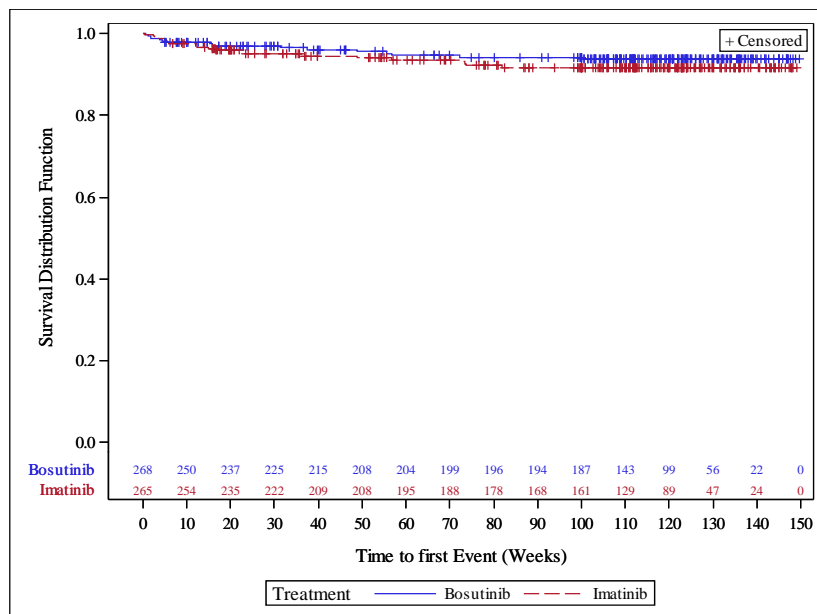


Abbildung 68: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

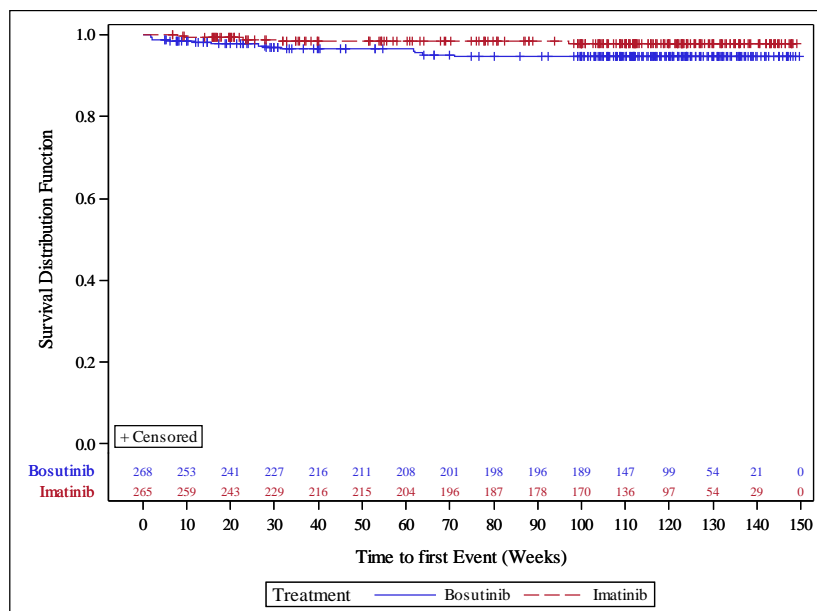


Abbildung 69: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

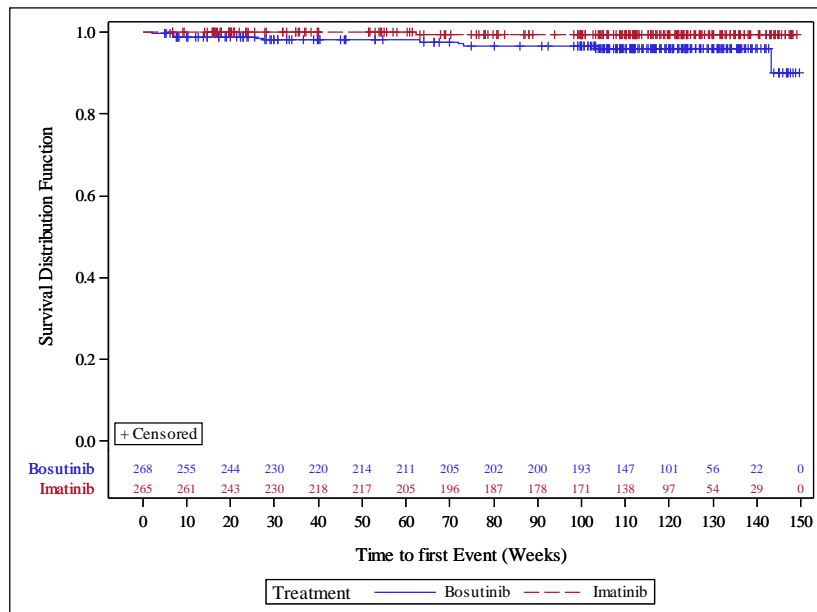


Abbildung 70: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Herzerkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

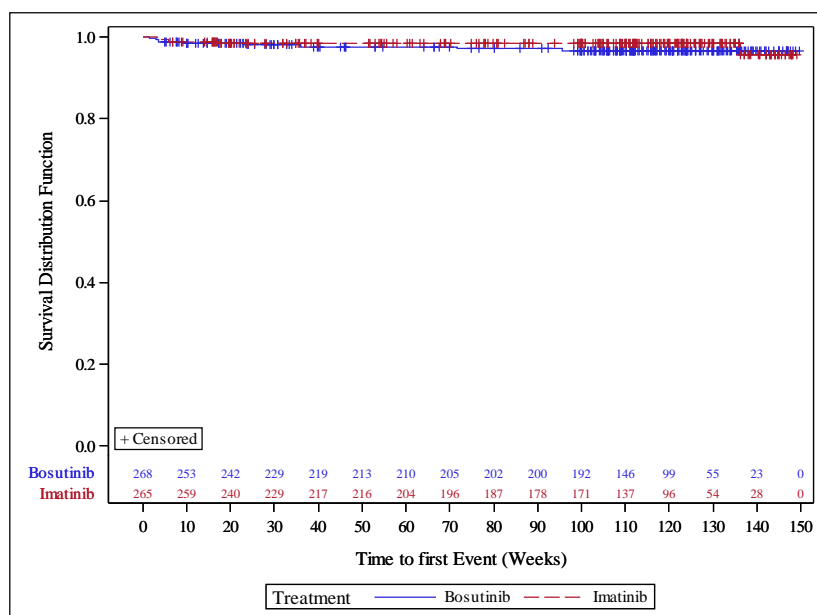


Abbildung 71: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

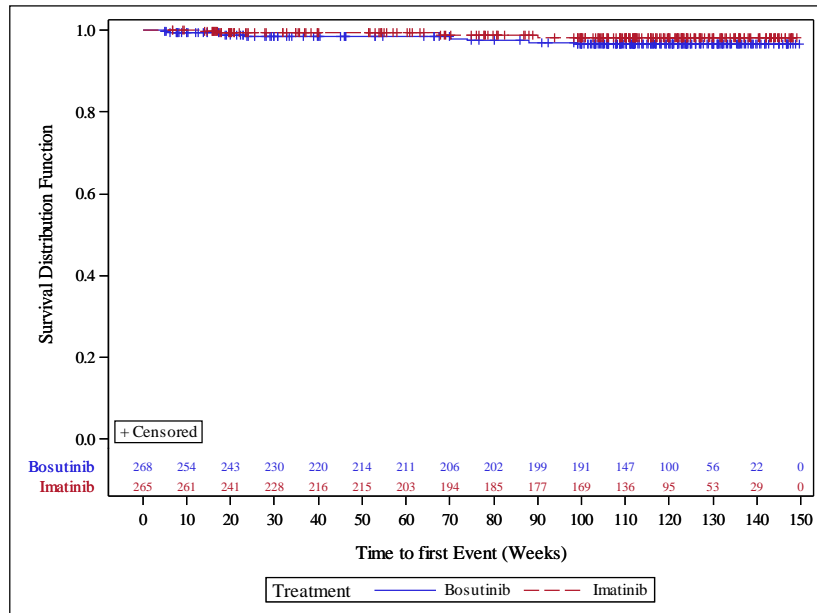


Abbildung 72: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

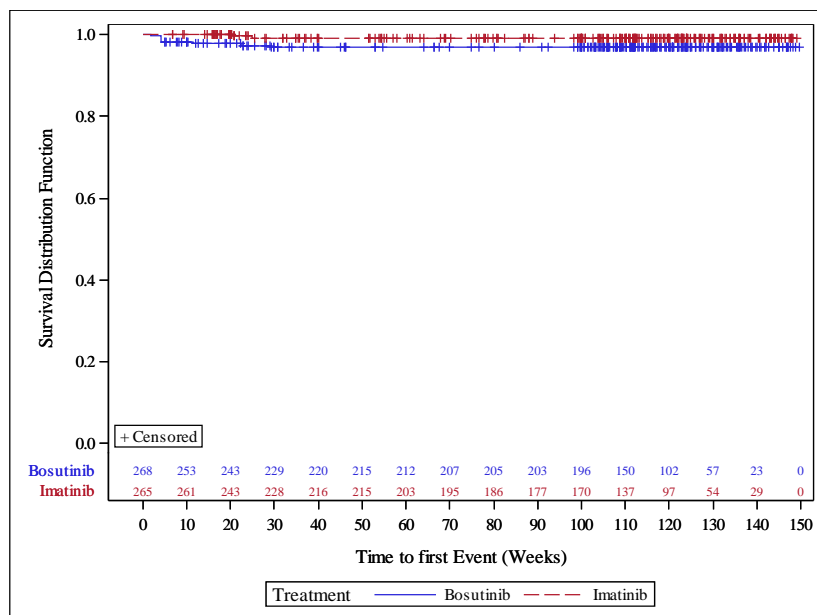


Abbildung 73: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.23 Endpunkt UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population

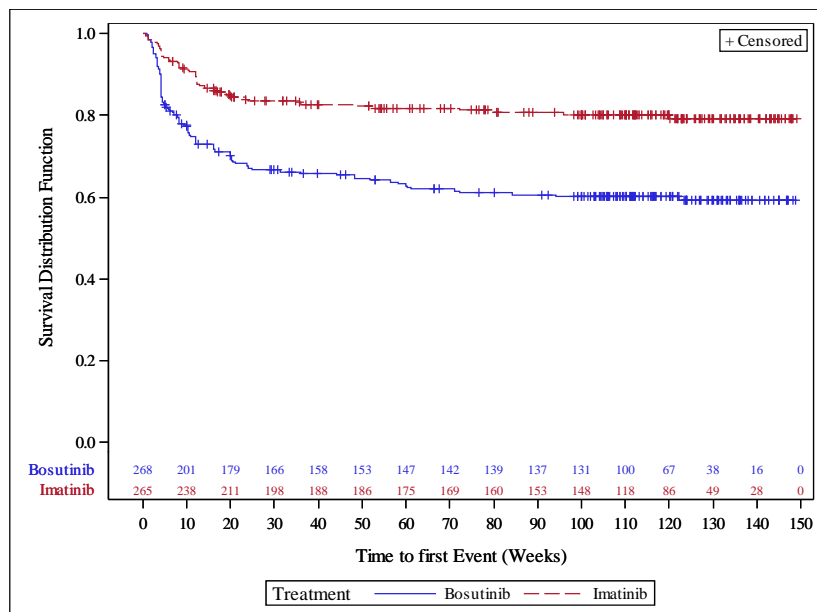


Abbildung 74: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

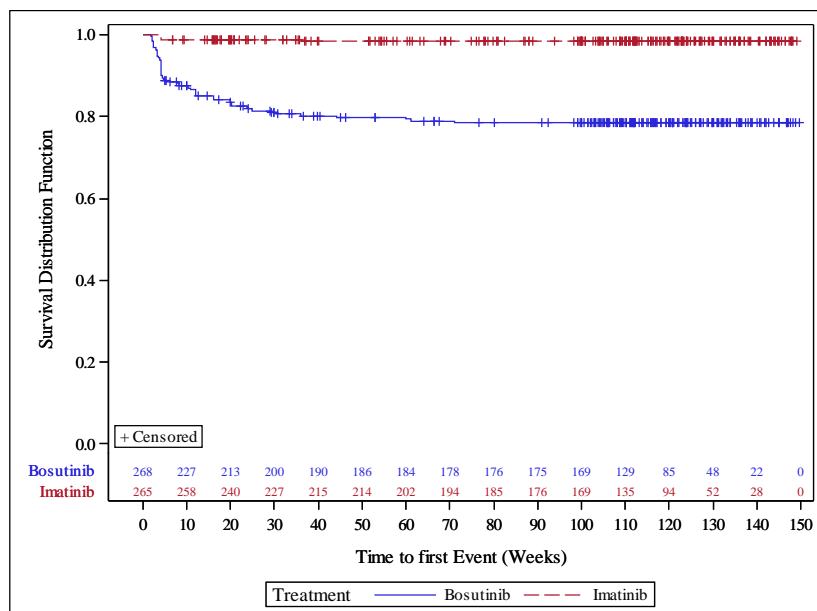


Abbildung 75: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

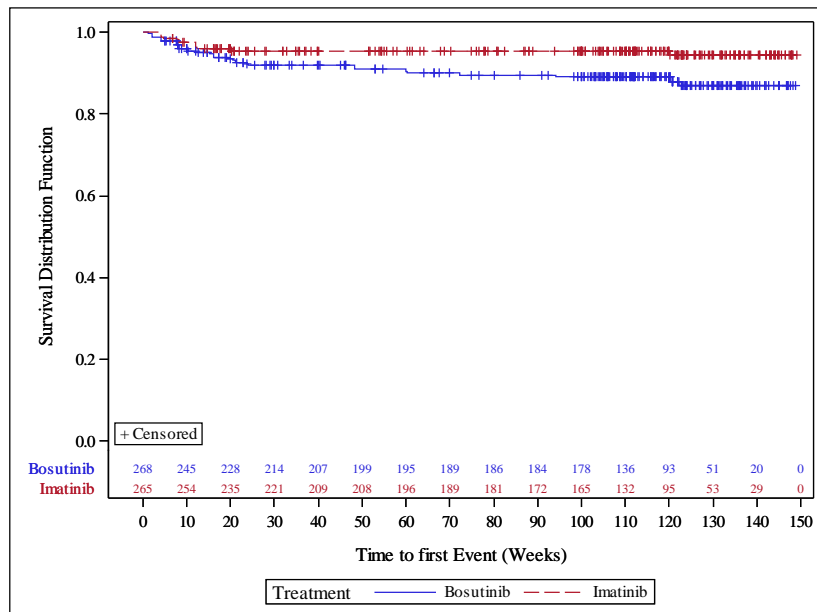


Abbildung 76: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

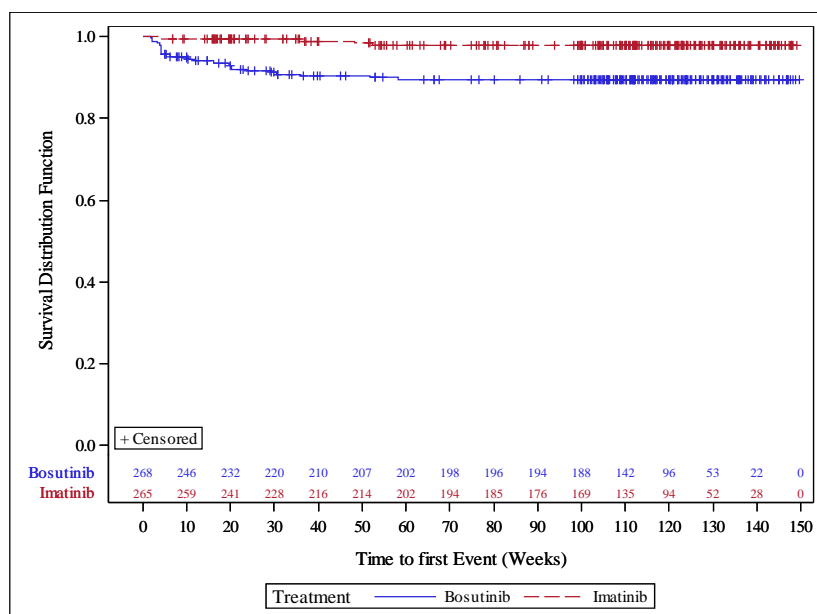


Abbildung 77: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

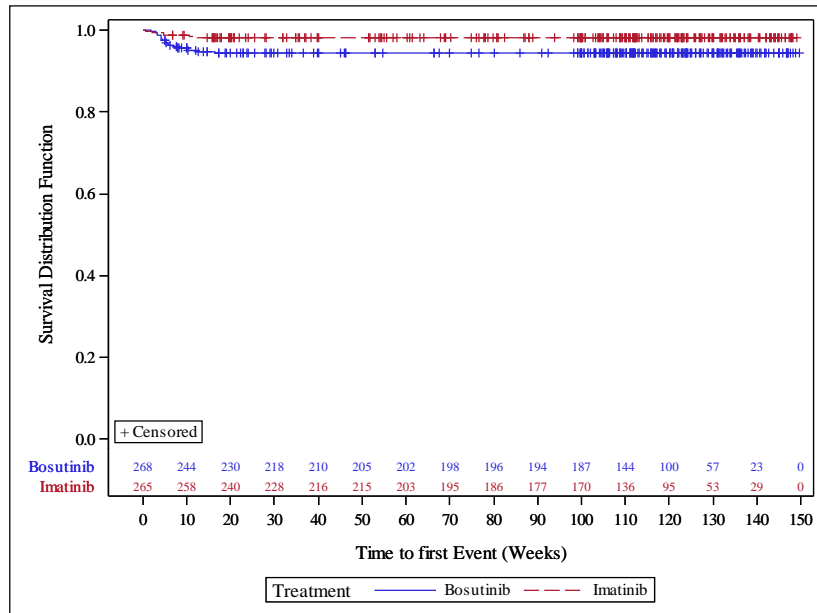


Abbildung 78: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

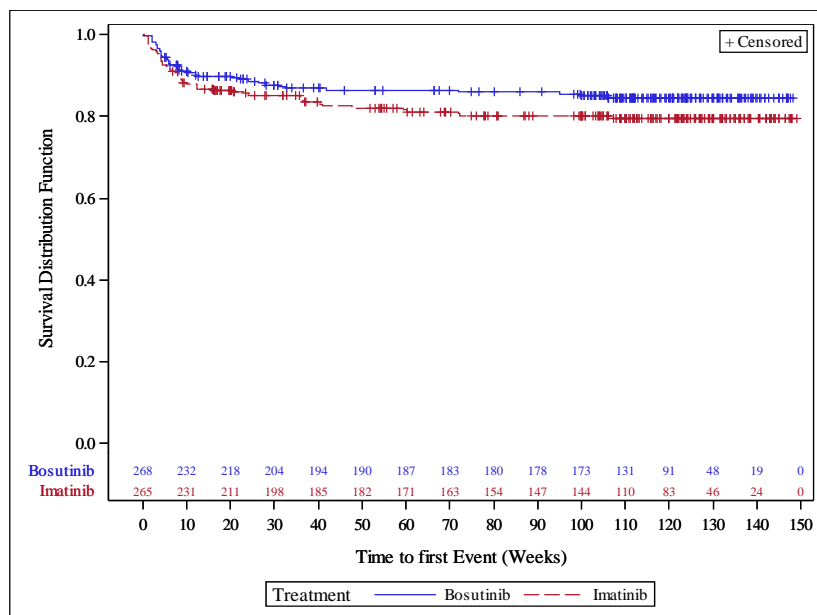


Abbildung 79: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

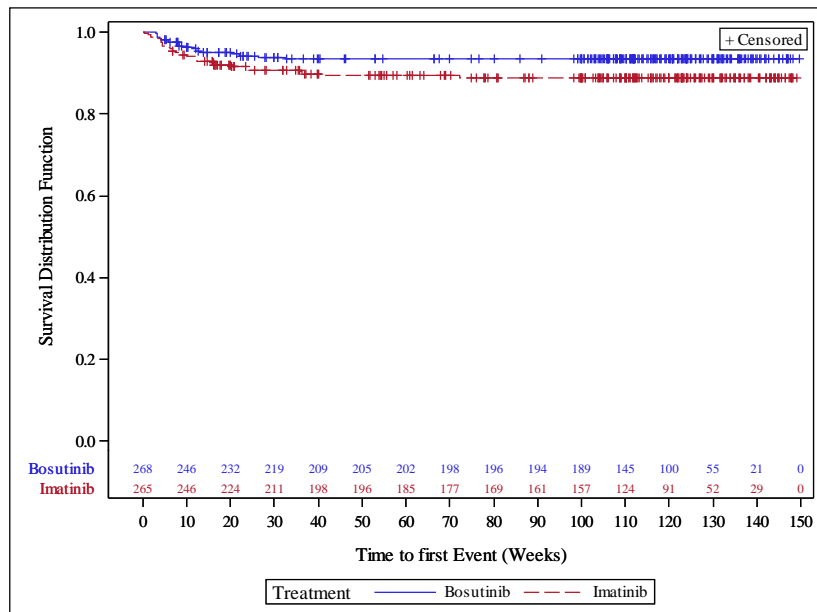


Abbildung 80: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

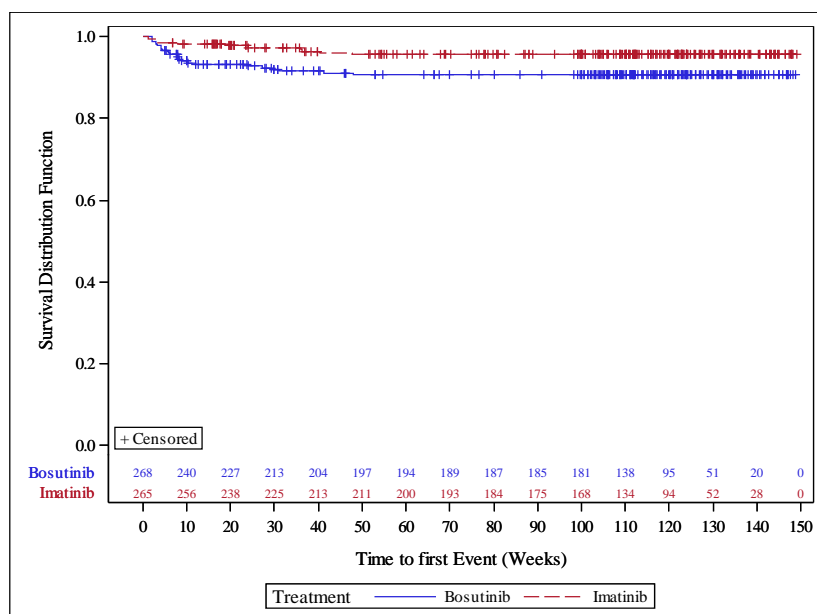


Abbildung 81: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

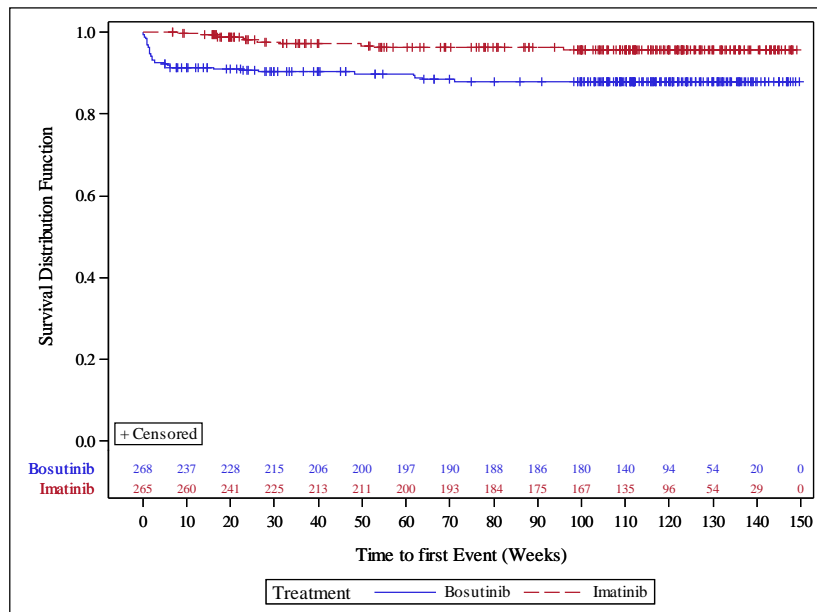


Abbildung 82: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

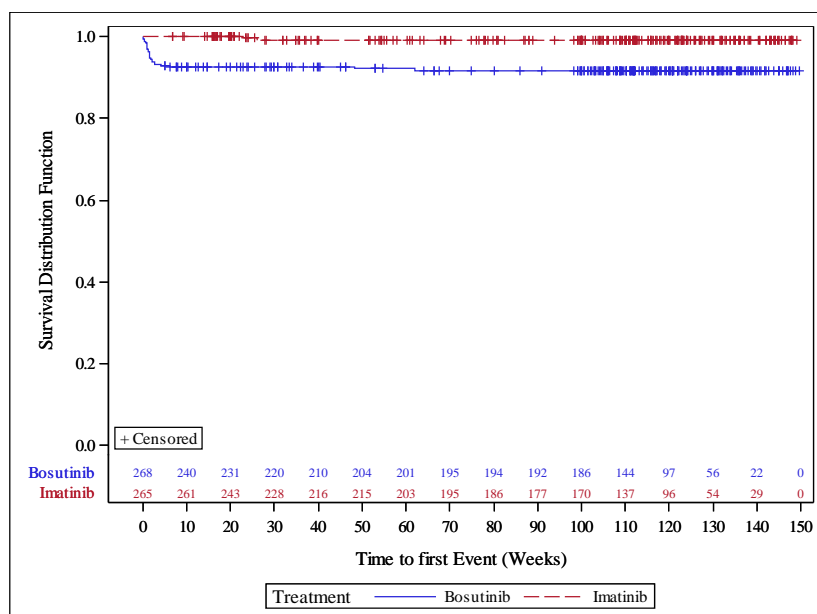


Abbildung 83: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

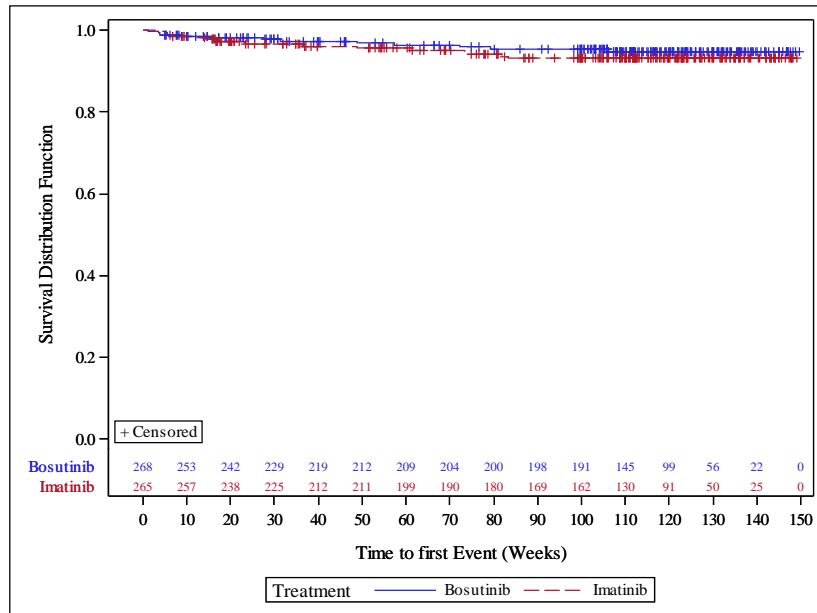


Abbildung 84: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

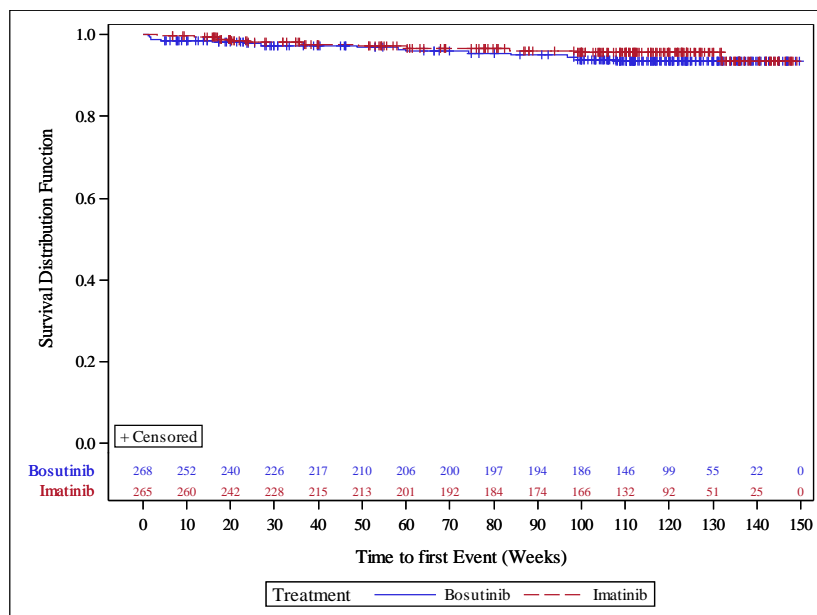


Abbildung 85: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.24 Endpunkt UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population – Subgruppenanalysen

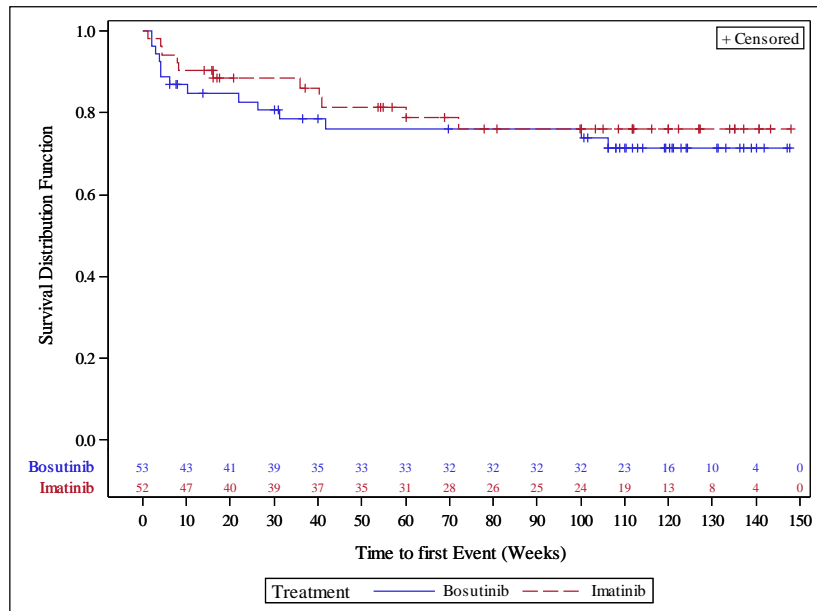


Abbildung 86: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $> 1,2$ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

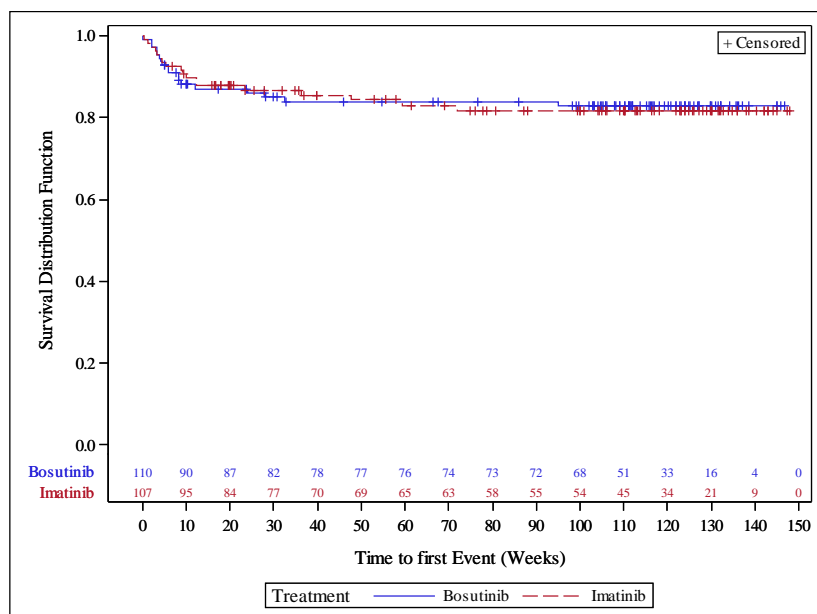


Abbildung 87: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

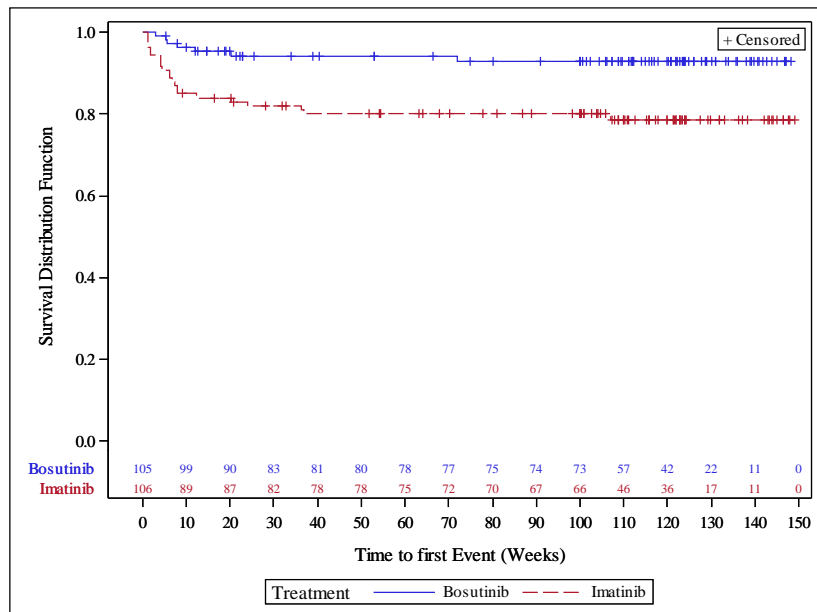


Abbildung 88: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score $< 0,8$ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.25 Endpunkt UE (Zum Therapieabbruch führenden UE mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population

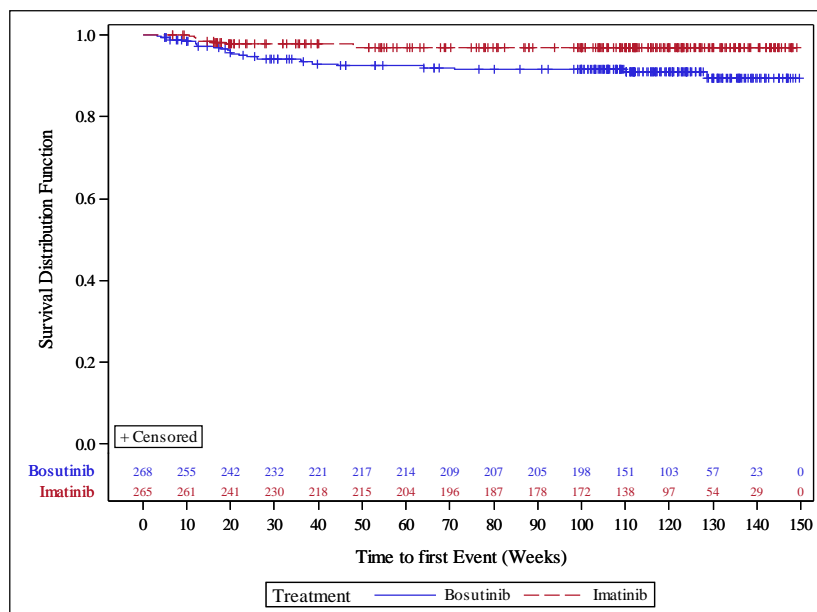


Abbildung 89: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

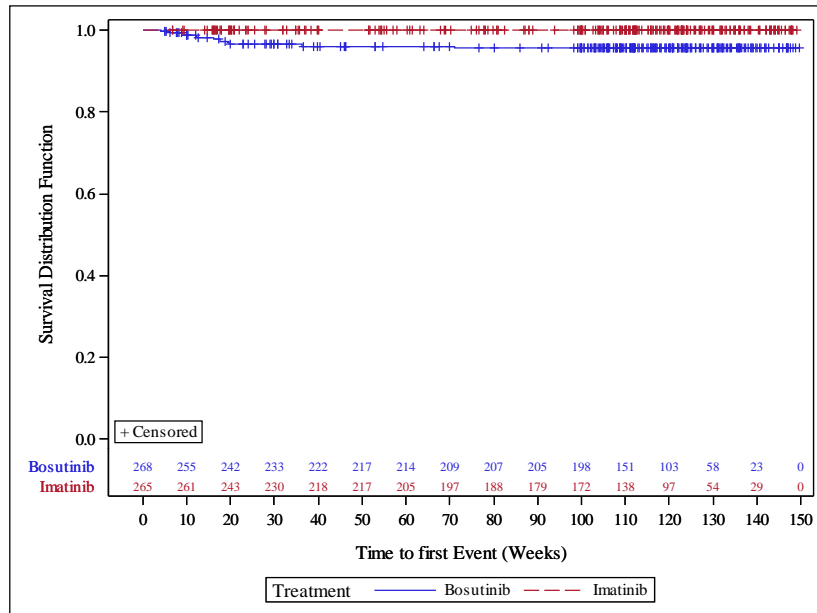


Abbildung 90: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

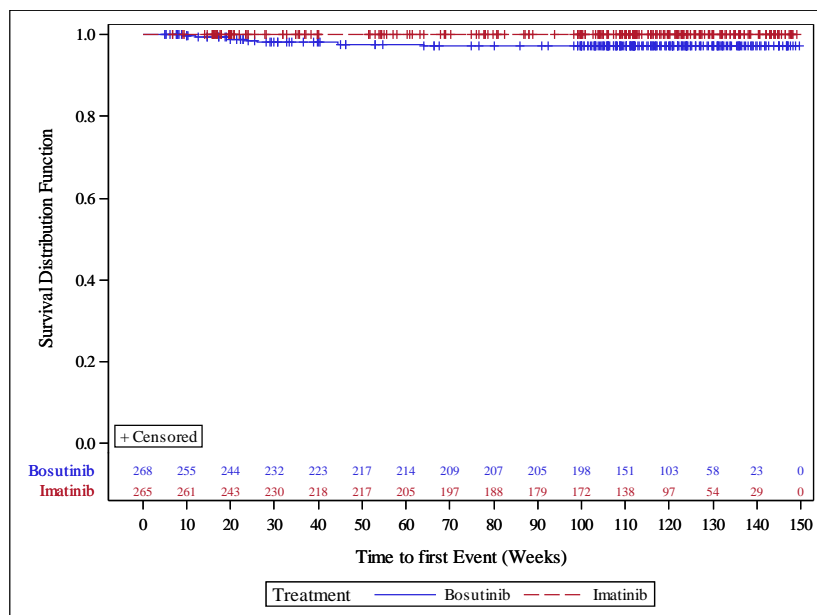


Abbildung 91: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.26 Endpunkt UE (UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population

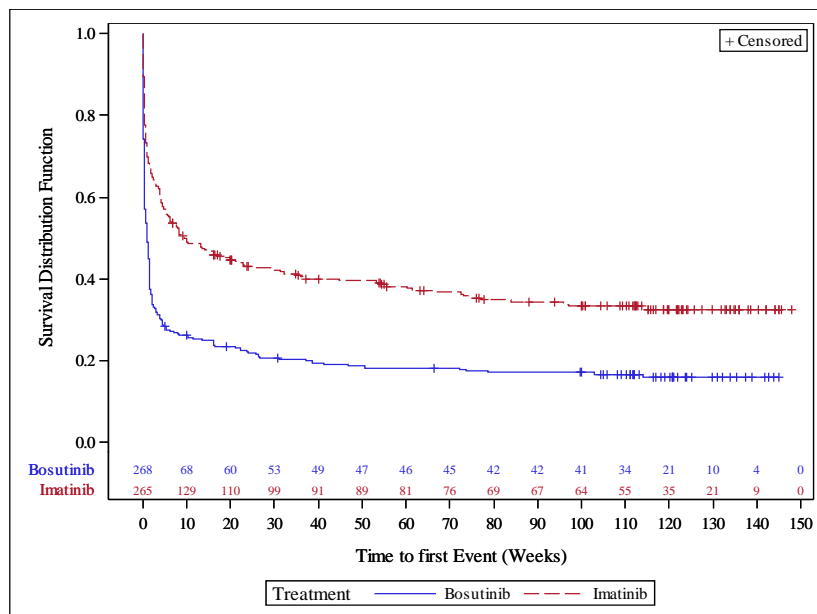


Abbildung 92: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

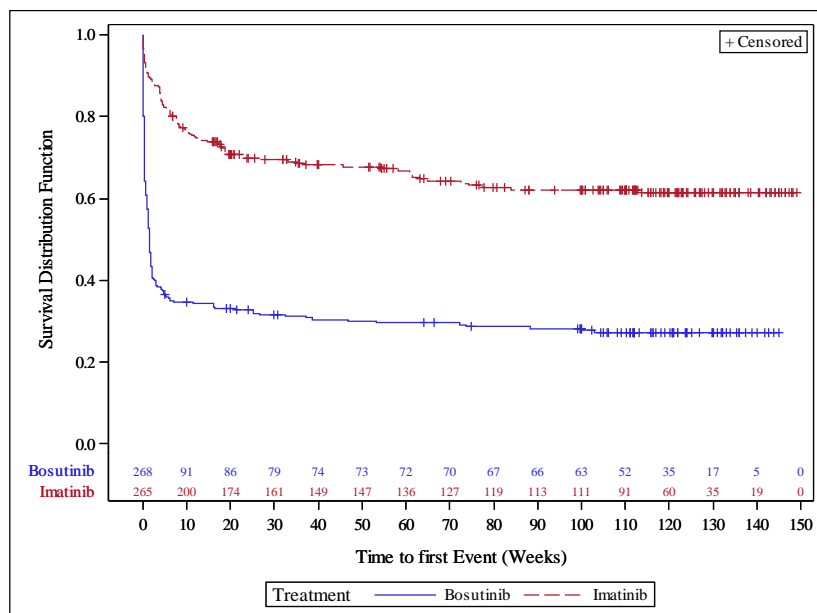


Abbildung 93: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

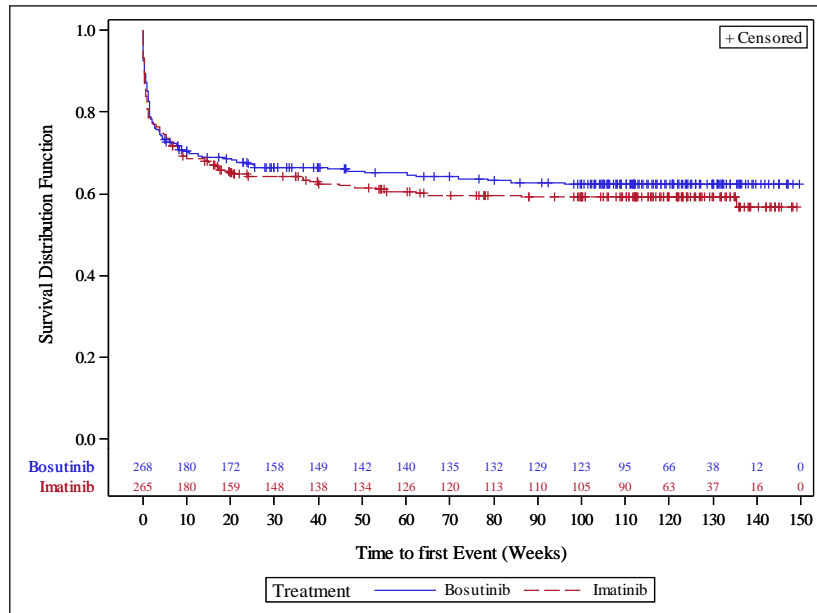


Abbildung 94: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

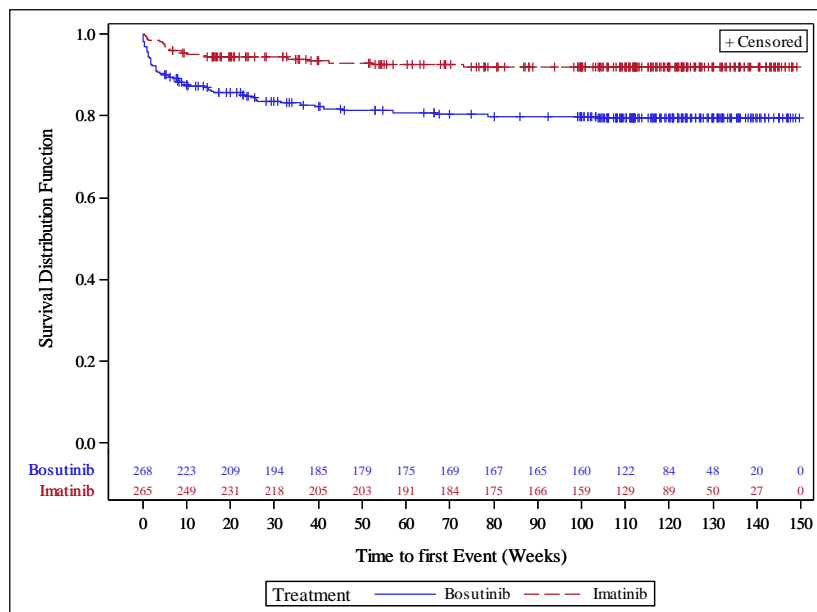


Abbildung 95: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Abdominalschmerz“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

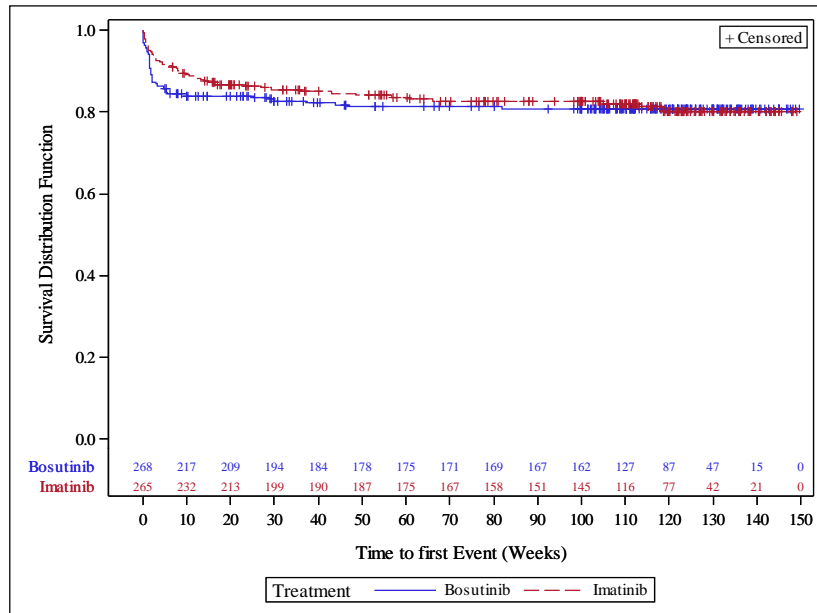


Abbildung 96: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

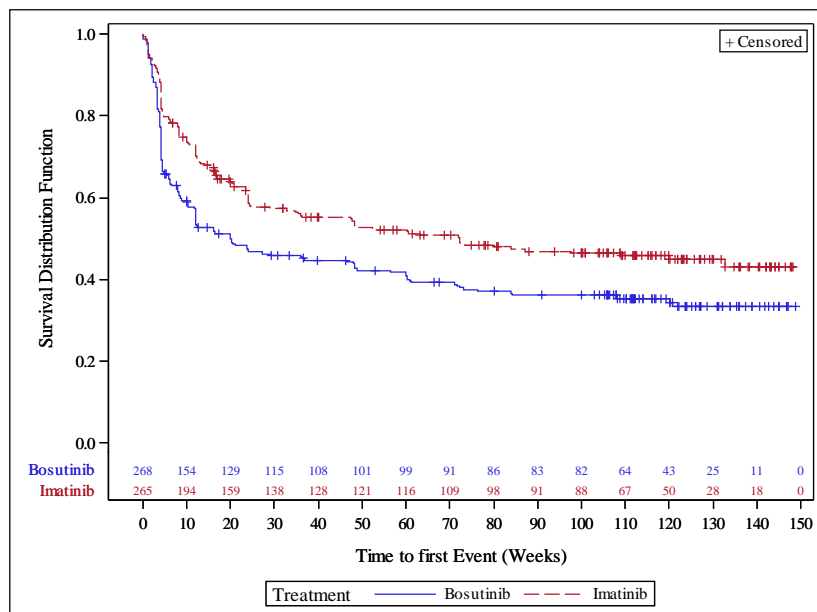


Abbildung 97: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

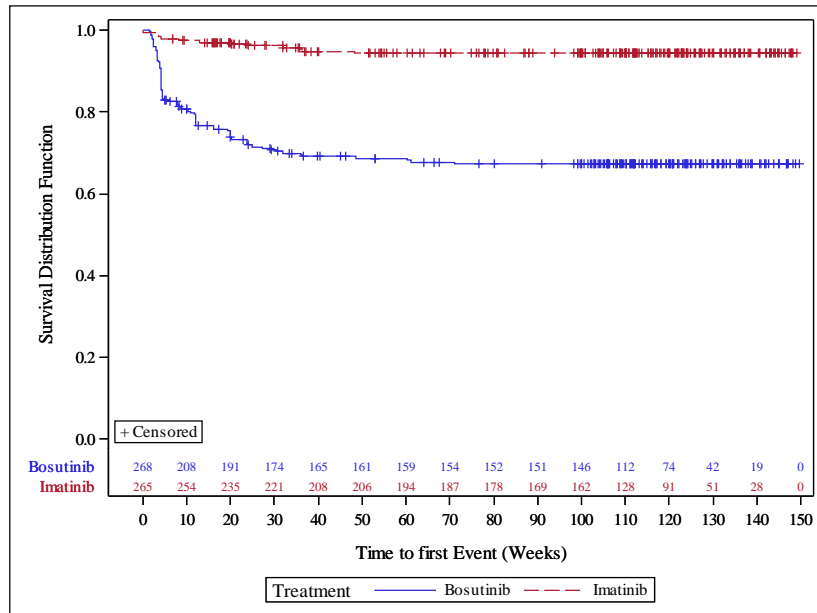


Abbildung 98: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

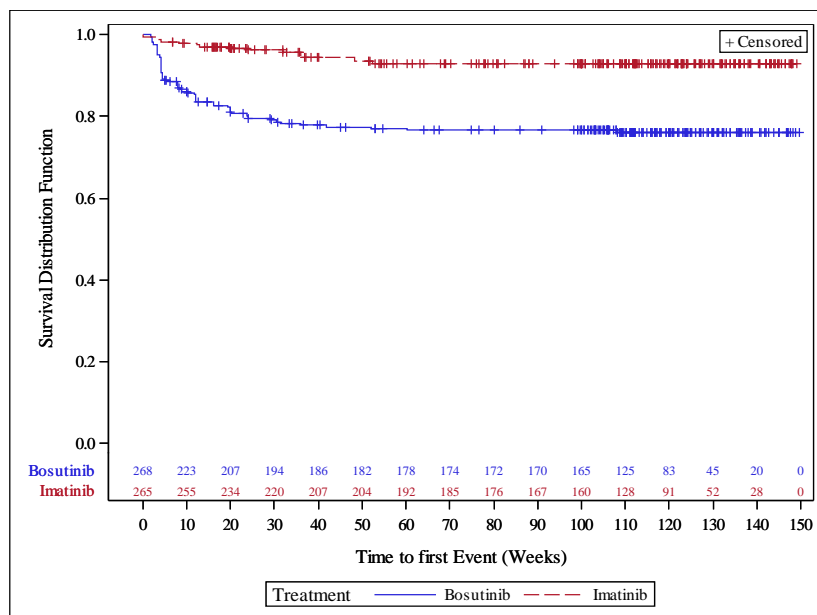


Abbildung 99: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

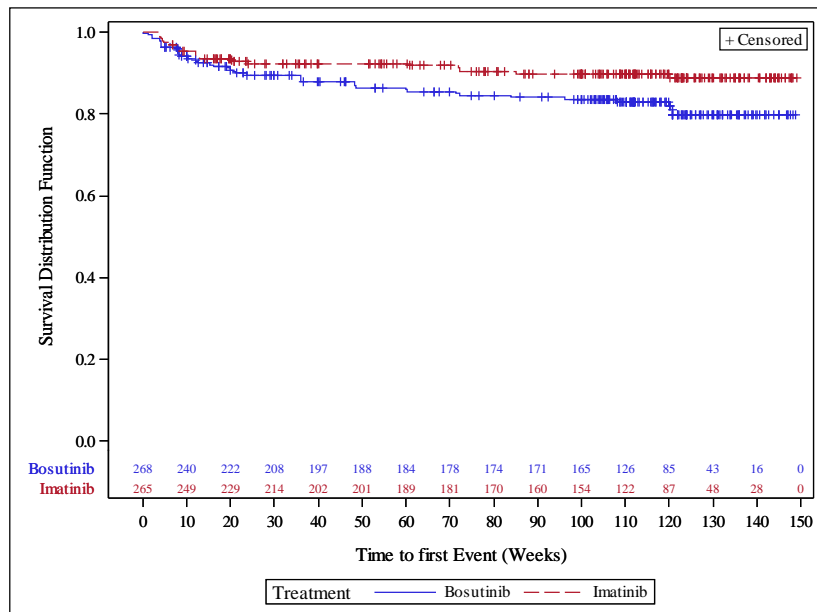


Abbildung 100: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

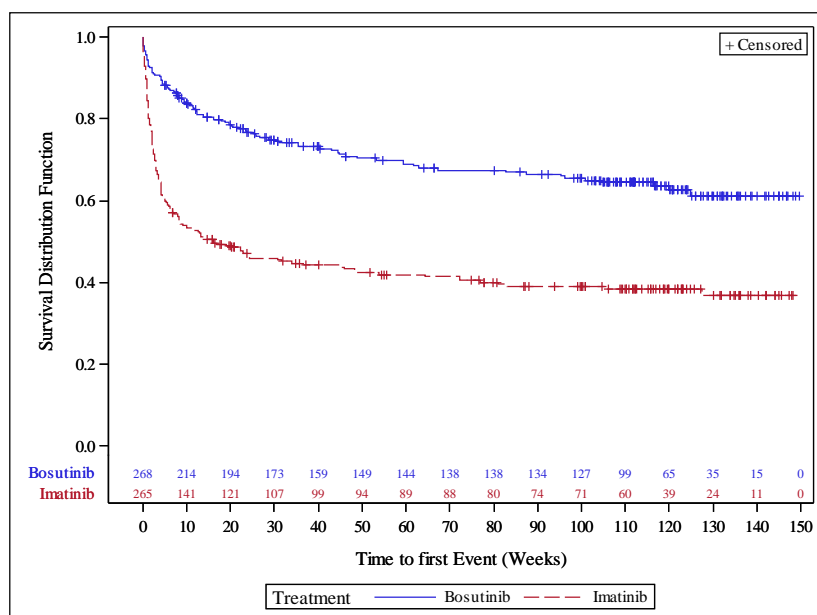


Abbildung 101: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

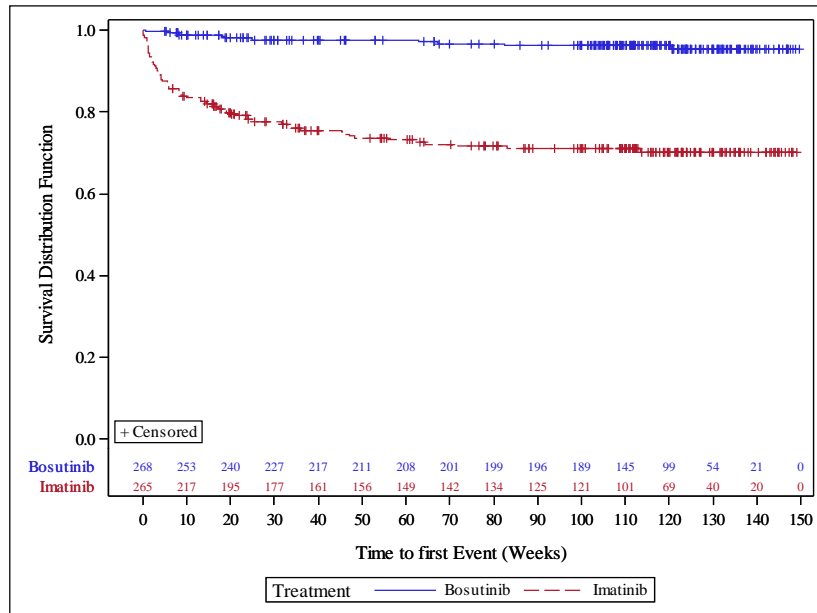


Abbildung 102: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Muskelspasmen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

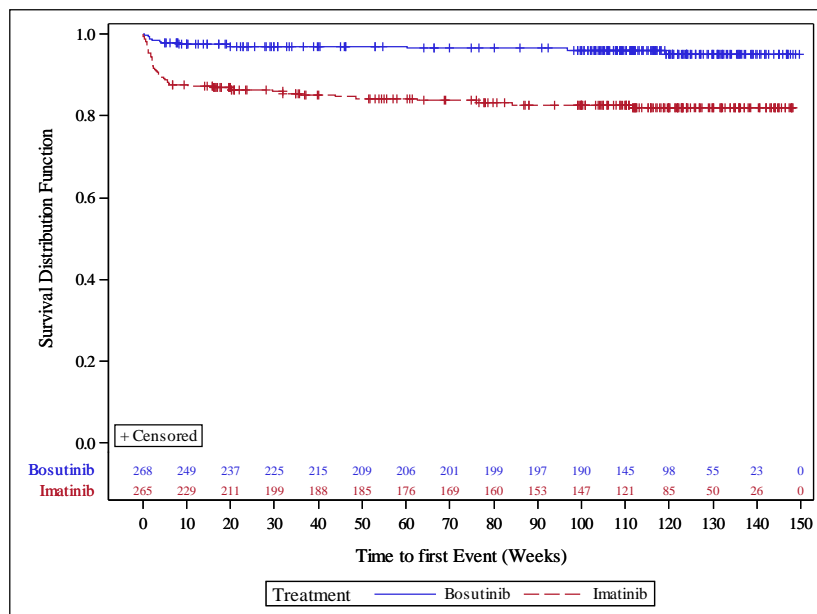


Abbildung 103: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Myalgie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

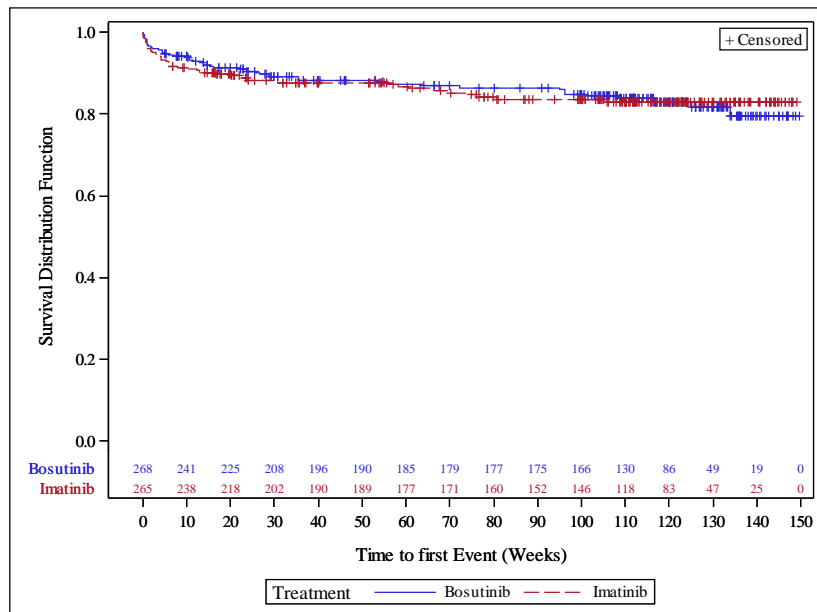


Abbildung 104: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Arthralgie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

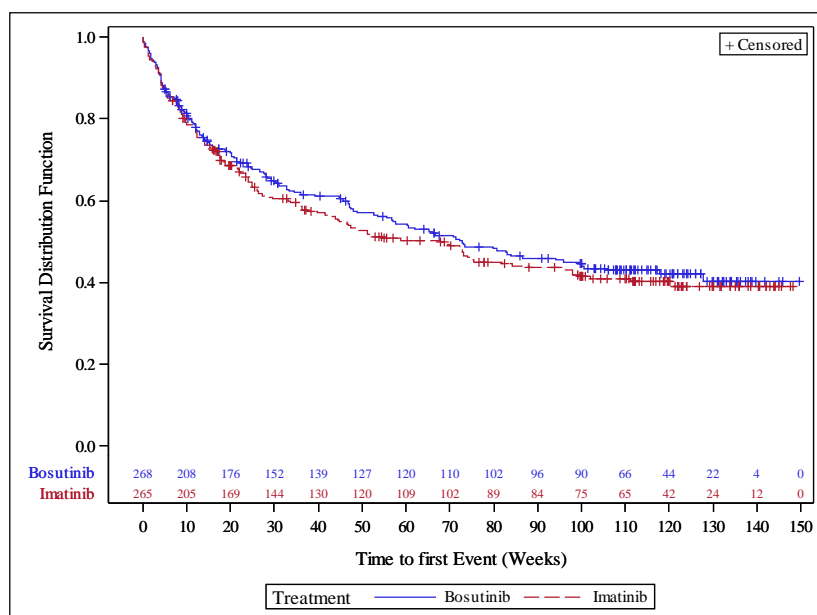


Abbildung 105: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

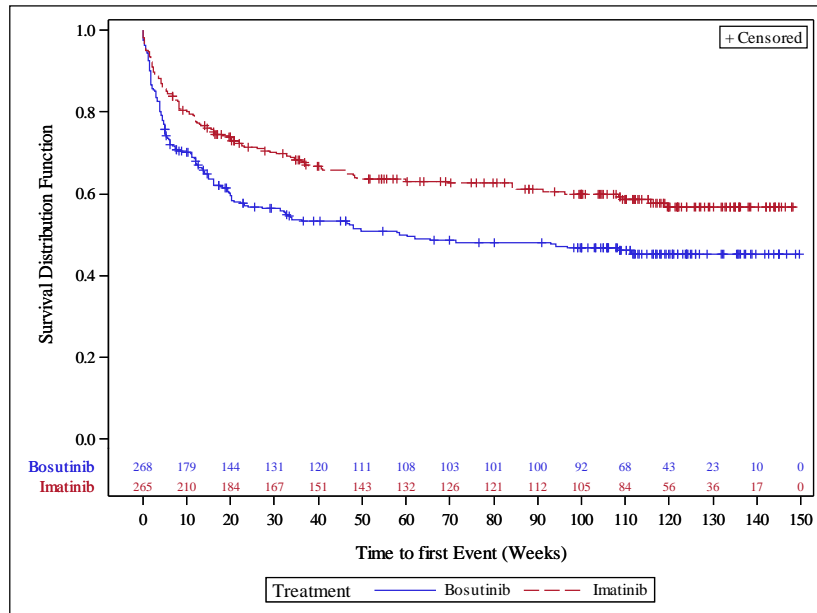


Abbildung 106: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

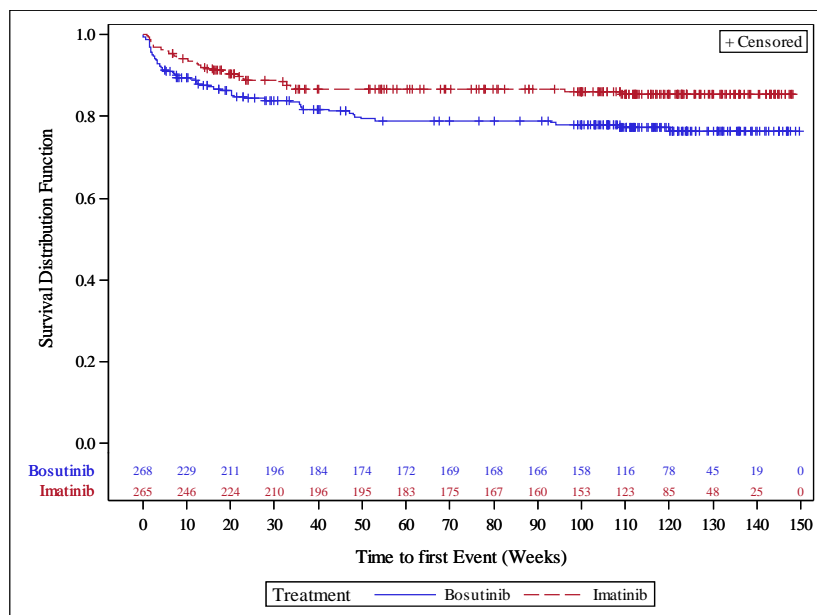


Abbildung 107: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ausschlag“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

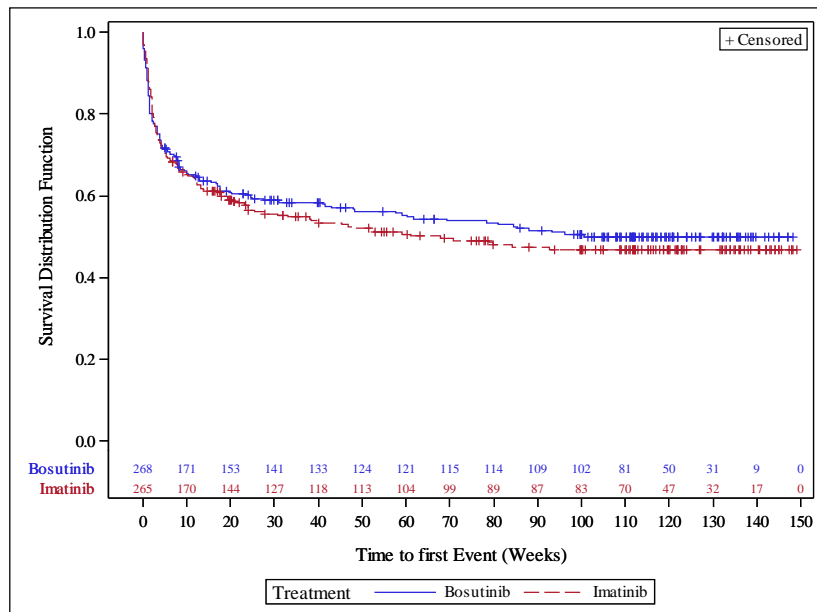


Abbildung 108: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

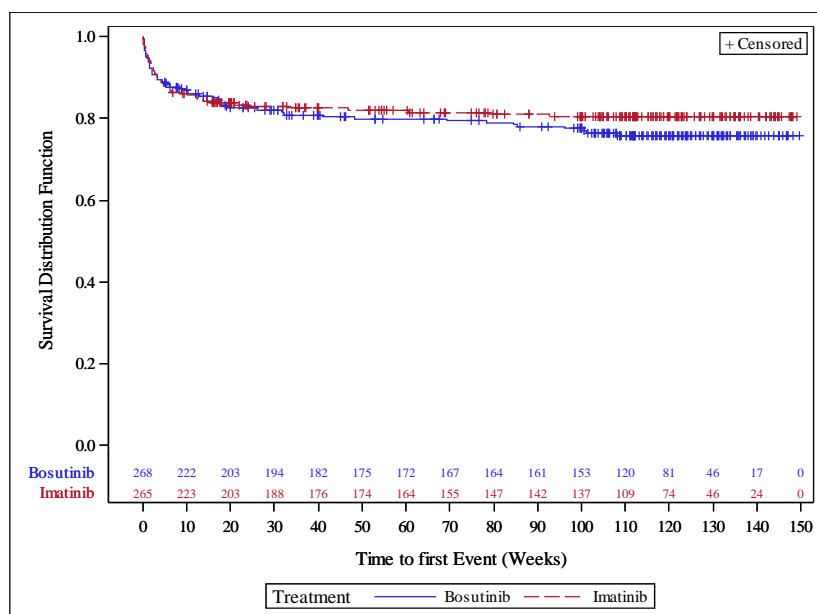


Abbildung 109: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

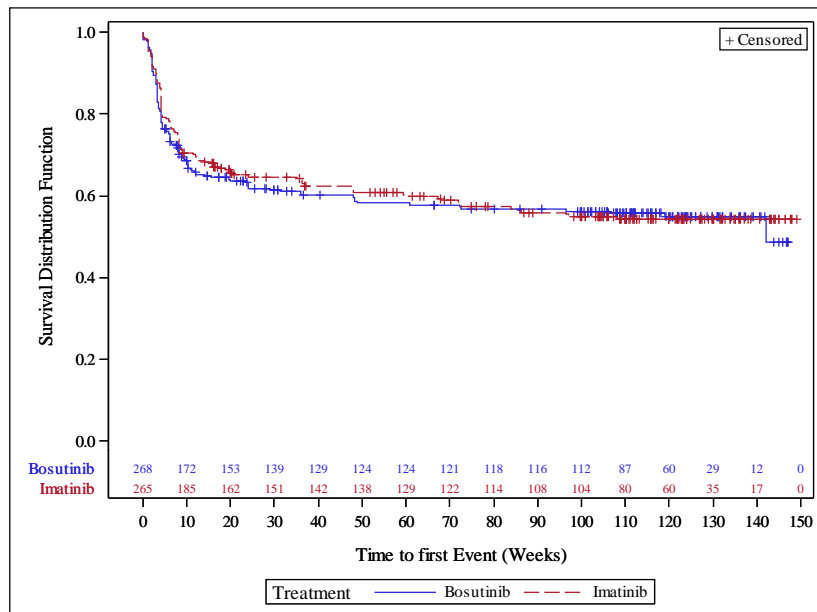


Abbildung 110: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

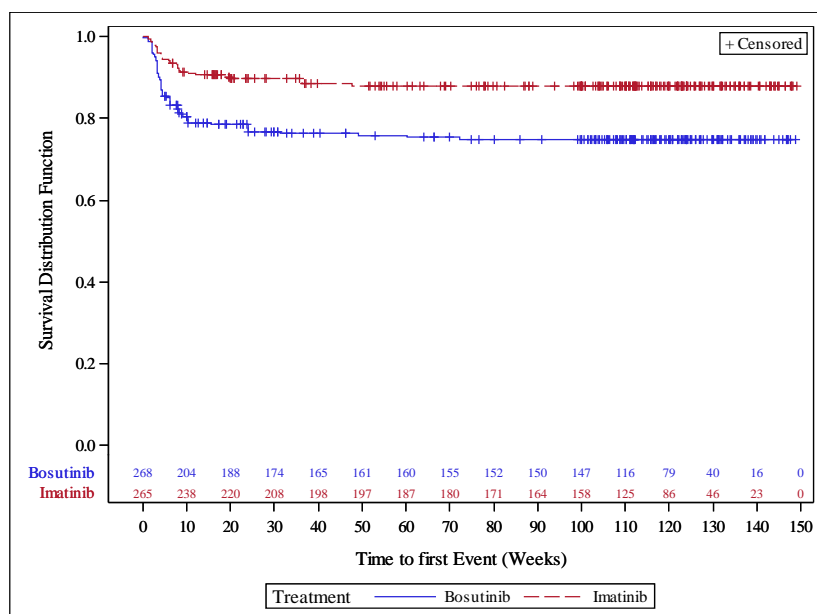


Abbildung 111: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

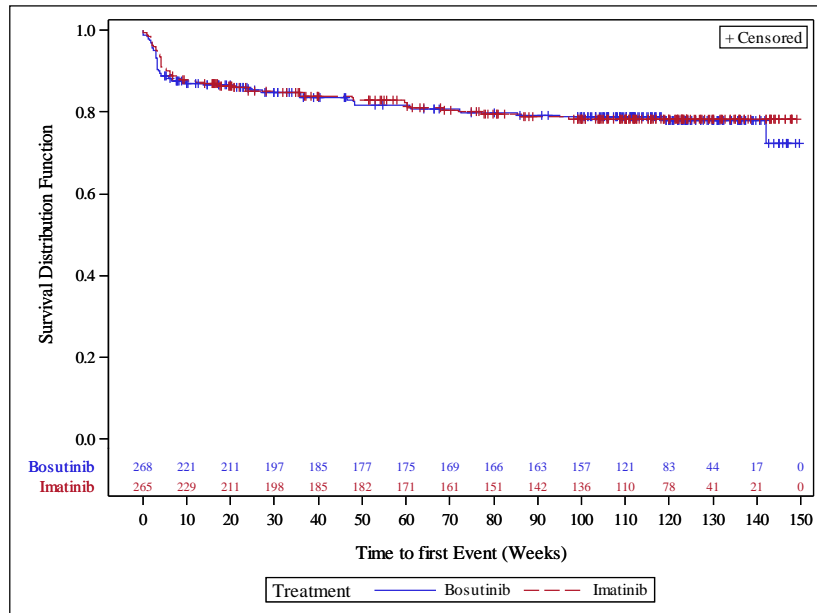


Abbildung 112: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Anämie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

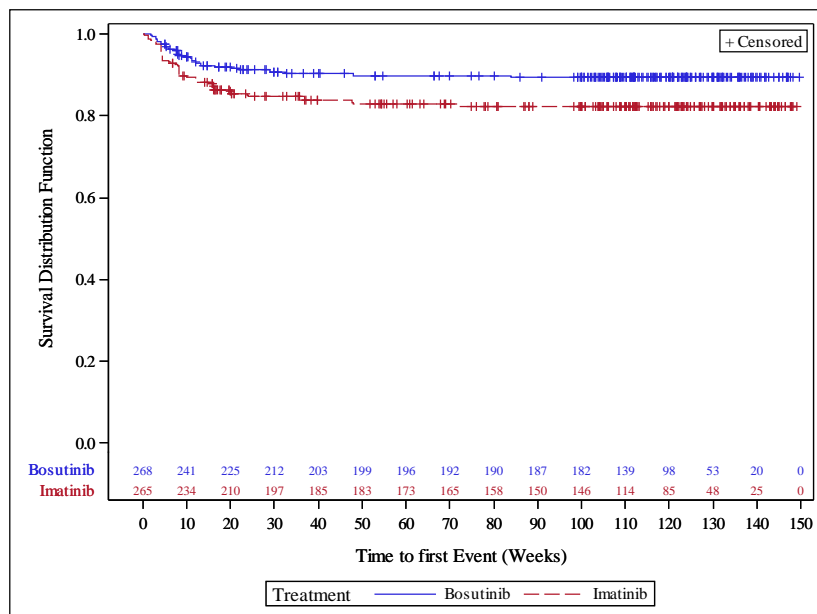


Abbildung 113: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

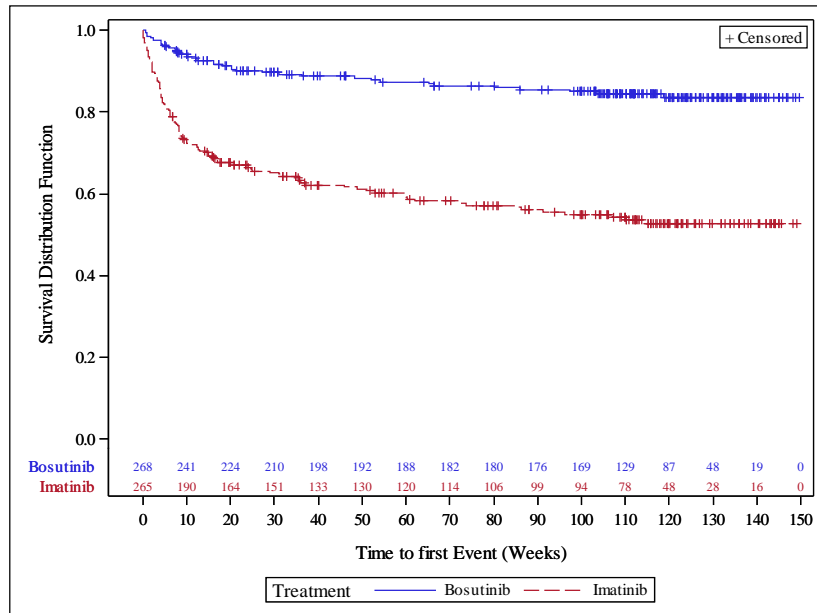


Abbildung 114: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

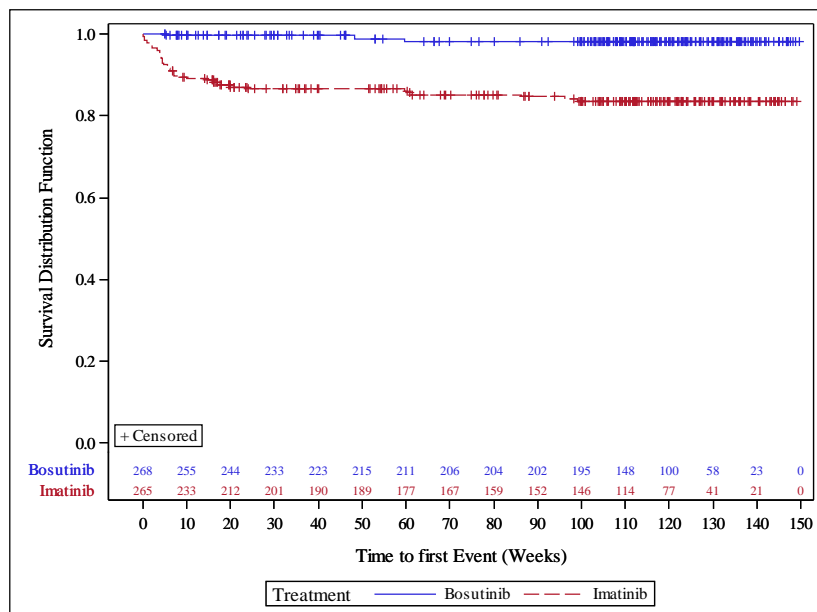


Abbildung 115: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Periorbitalödem“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

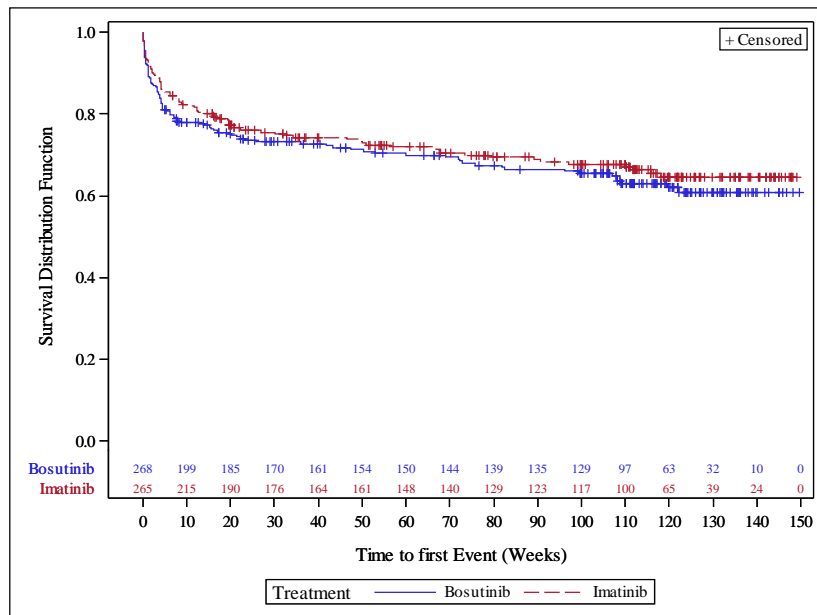


Abbildung 116: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

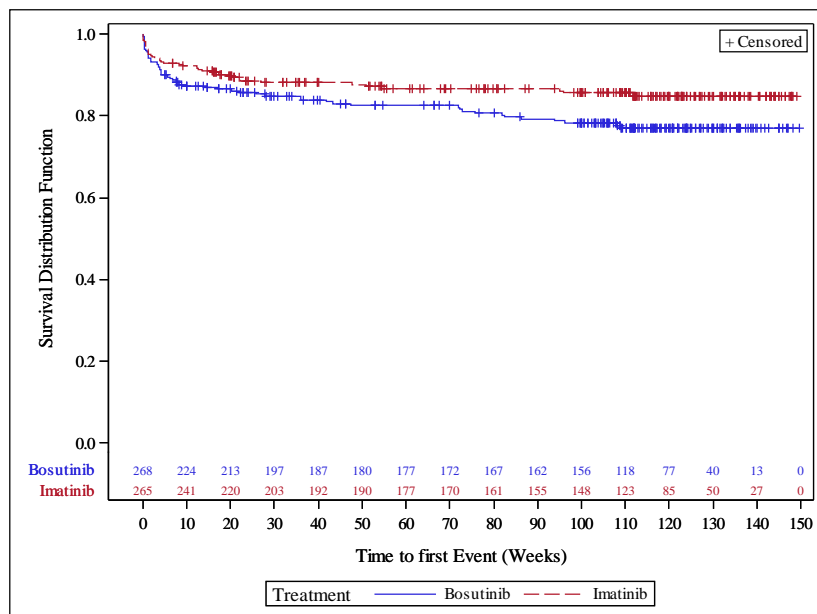


Abbildung 117: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Kopfschmerz“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

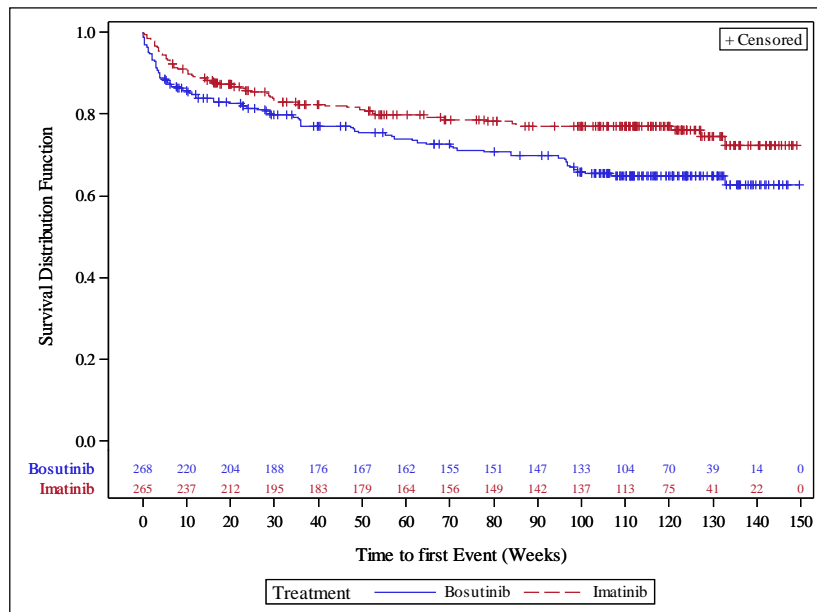


Abbildung 118: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

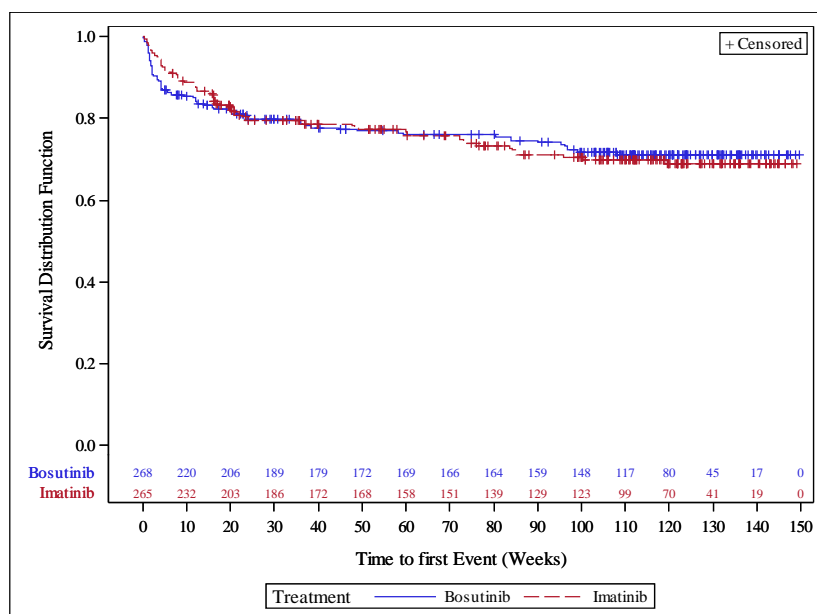


Abbildung 119: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

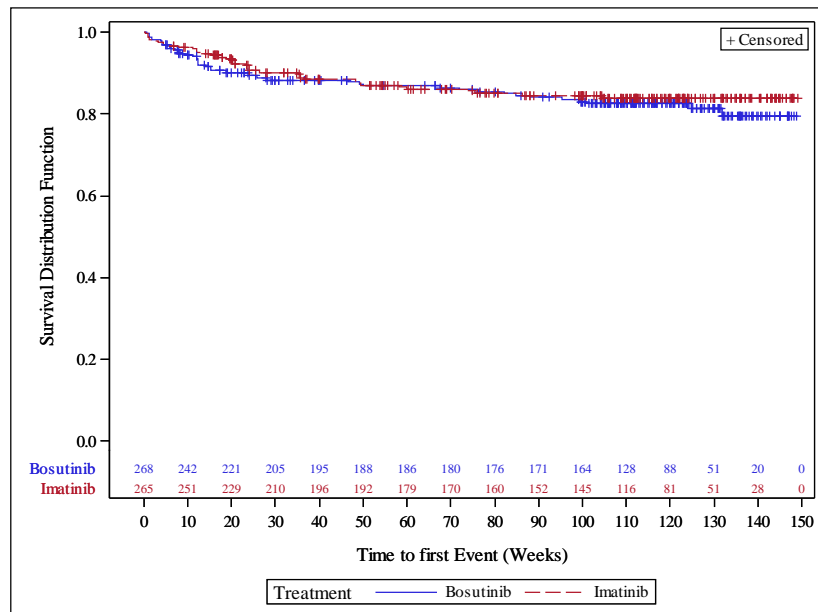


Abbildung 120: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

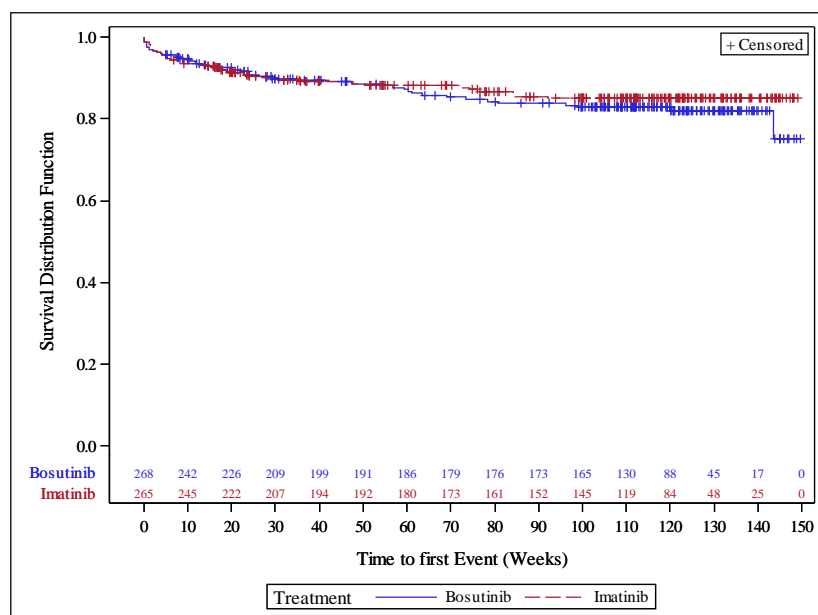


Abbildung 121: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.27 Endpunkt UE (UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), Safety-Population – Subgruppenanalysen

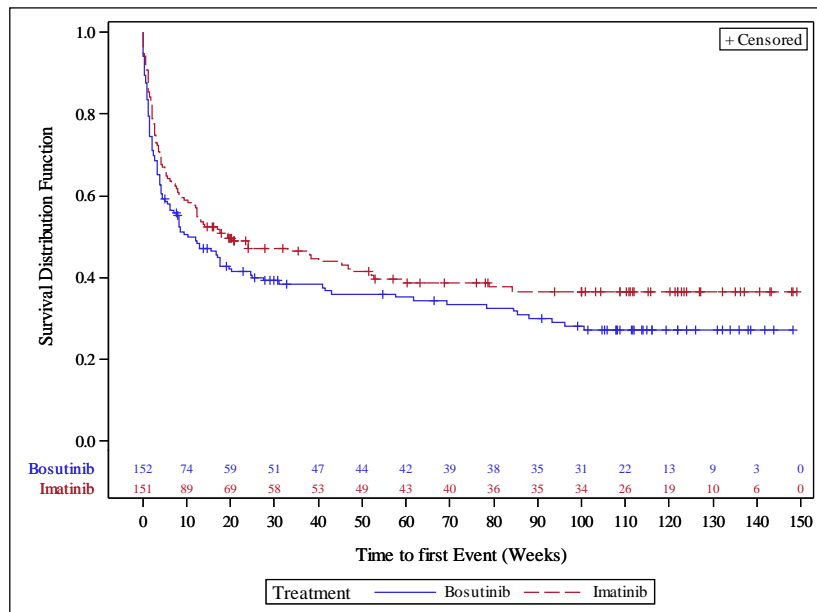


Abbildung 122: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

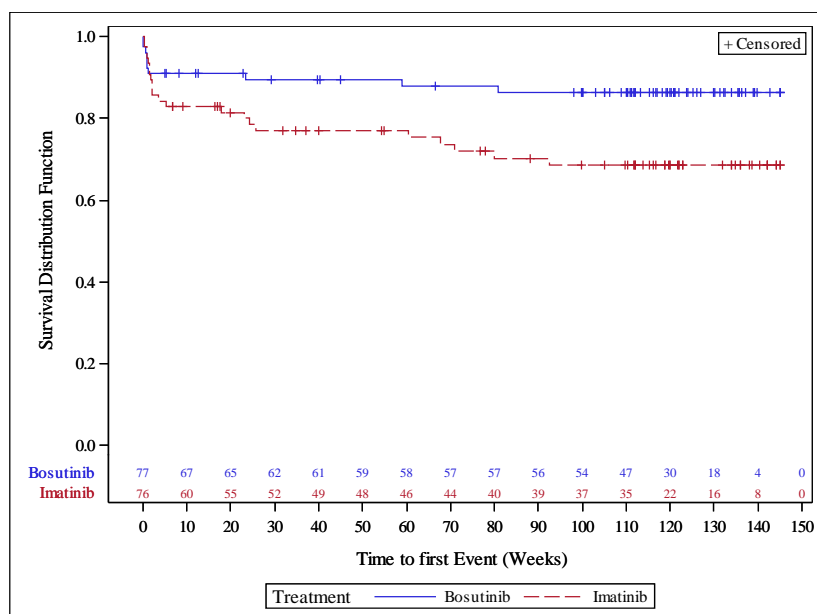


Abbildung 123: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

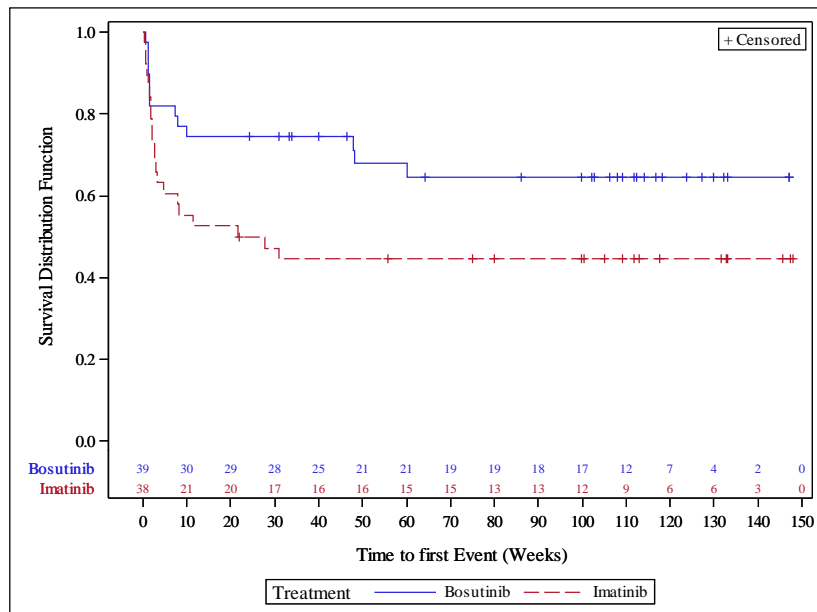


Abbildung 124: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

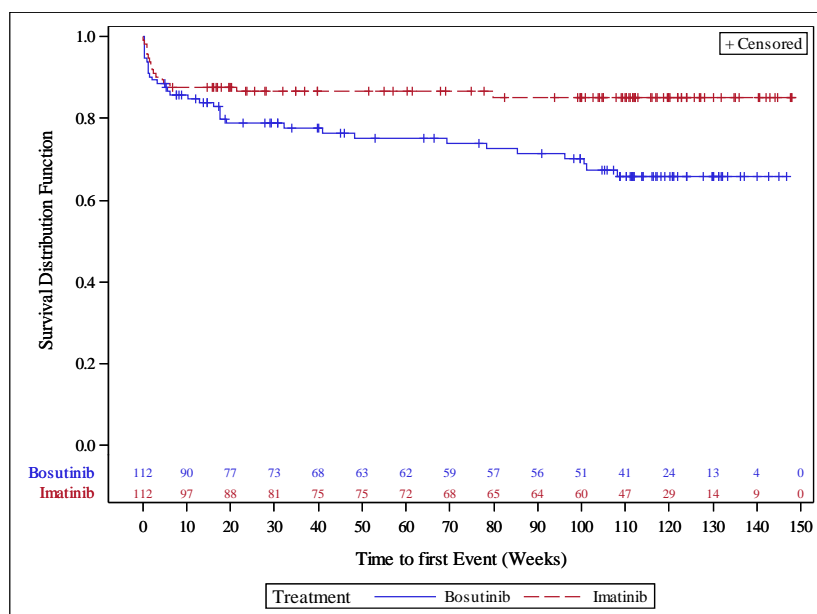


Abbildung 125: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

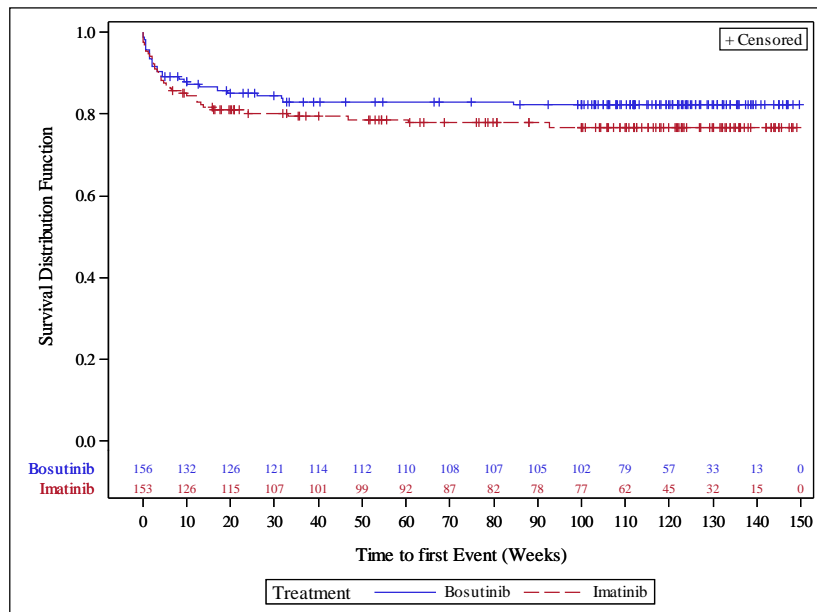


Abbildung 126: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

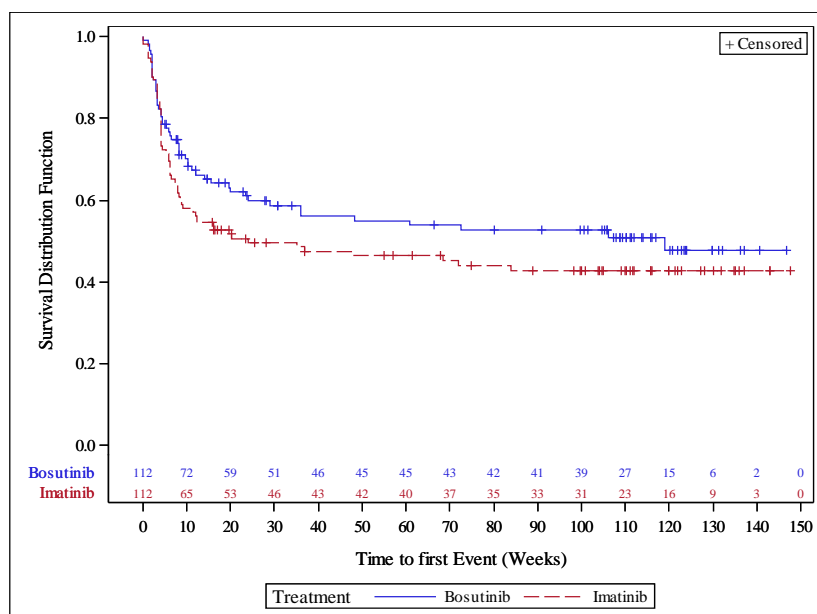


Abbildung 127: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

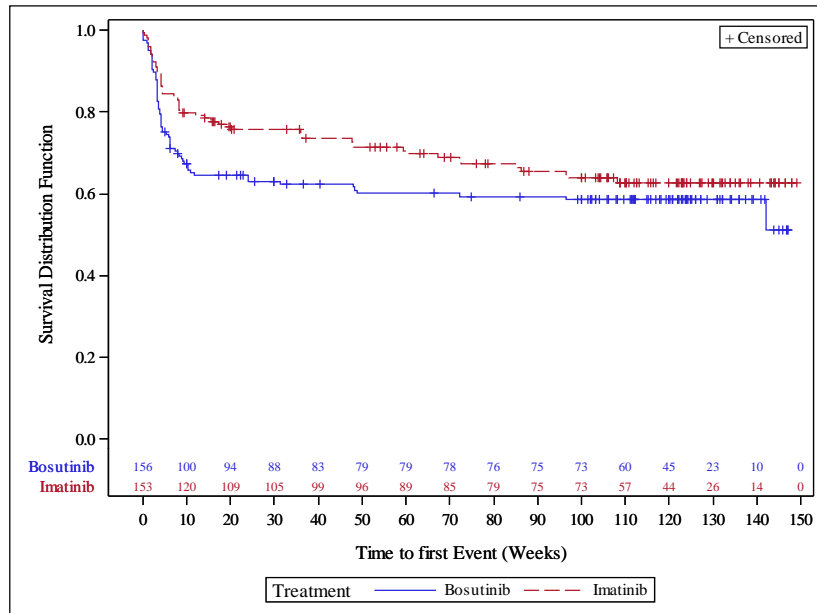


Abbildung 128: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

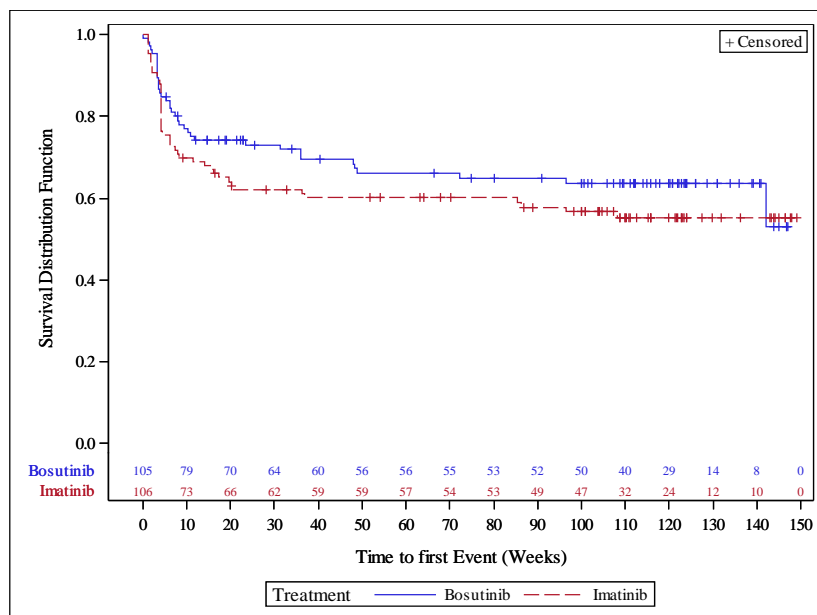


Abbildung 129: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score < 0,8 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

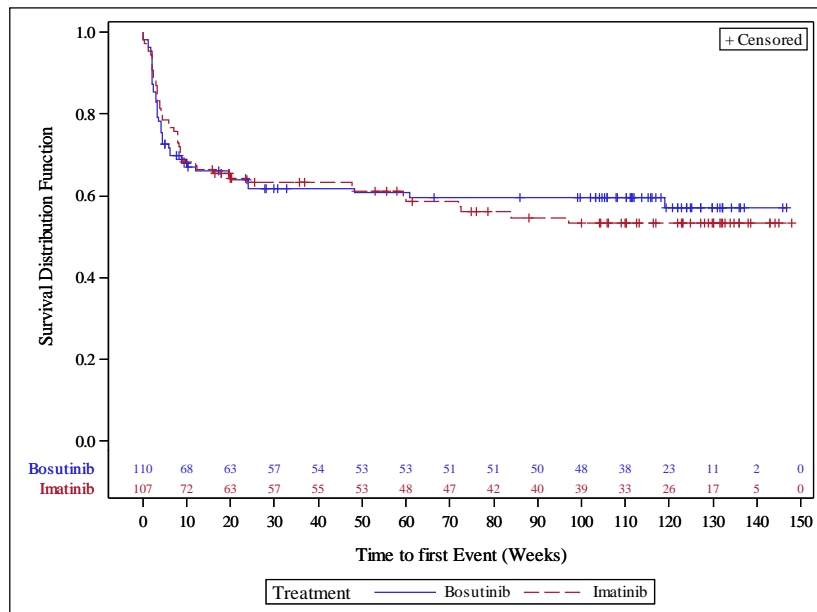


Abbildung 130: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

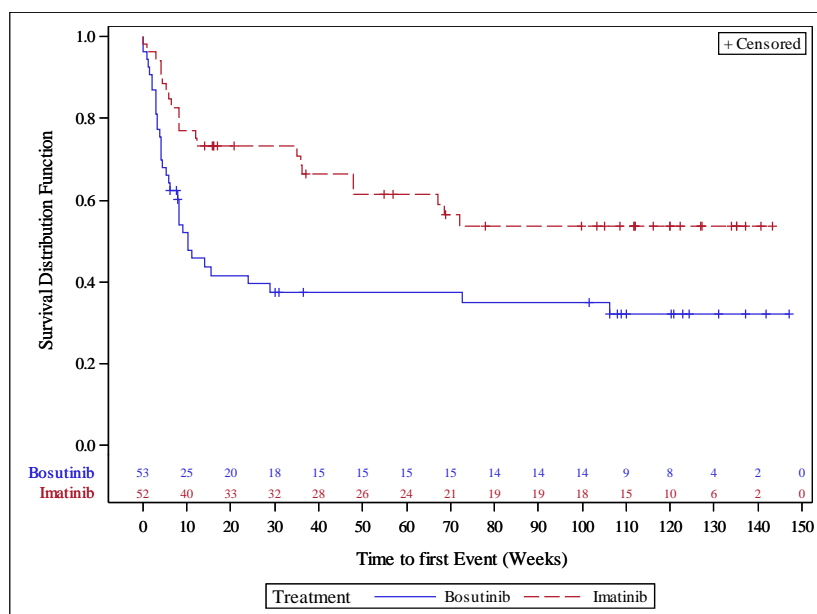


Abbildung 131: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score > 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

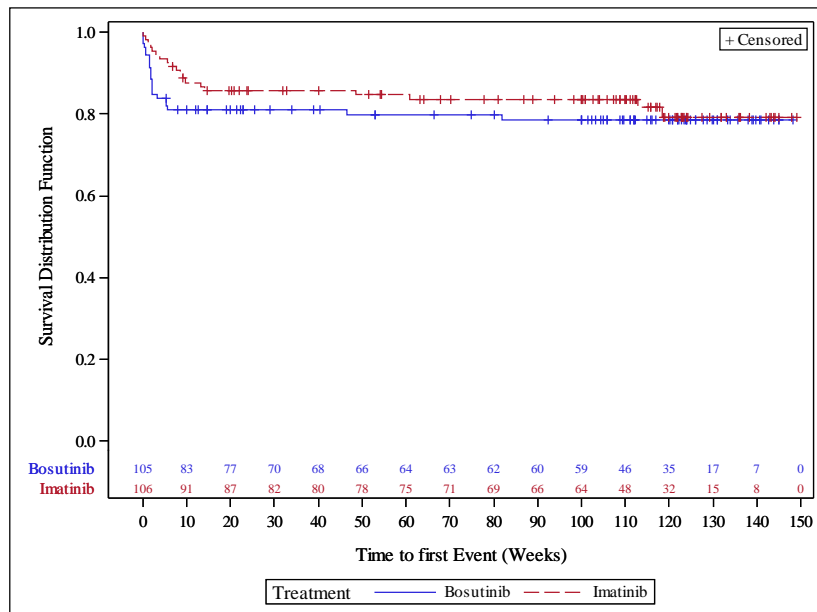


Abbildung 132: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score < 0,8 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

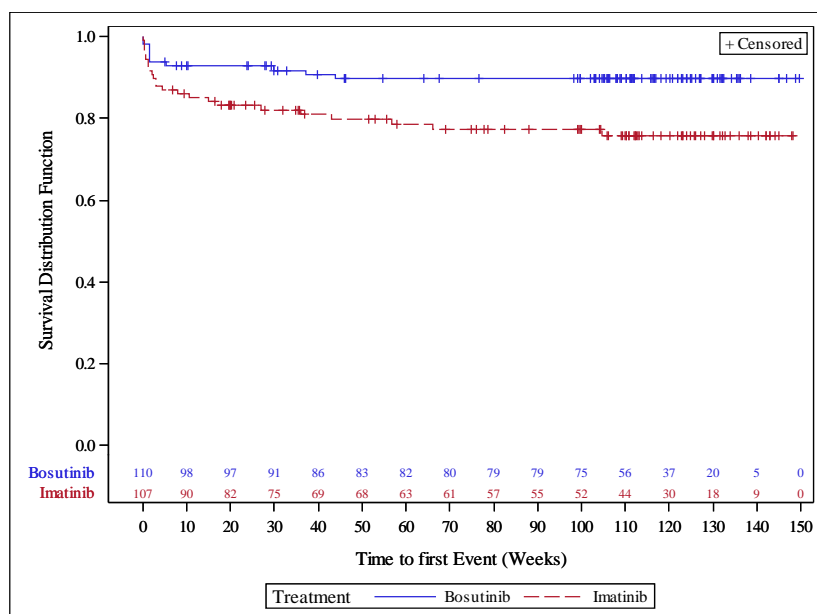


Abbildung 133: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score von 0,8 - 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

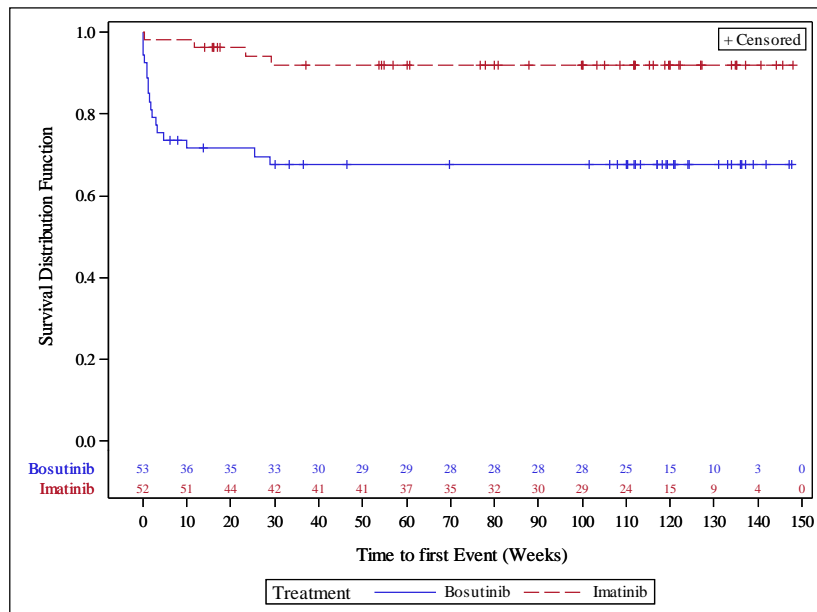


Abbildung 134: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Subgruppe der Patienten mit Sokal-Score > 1,2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

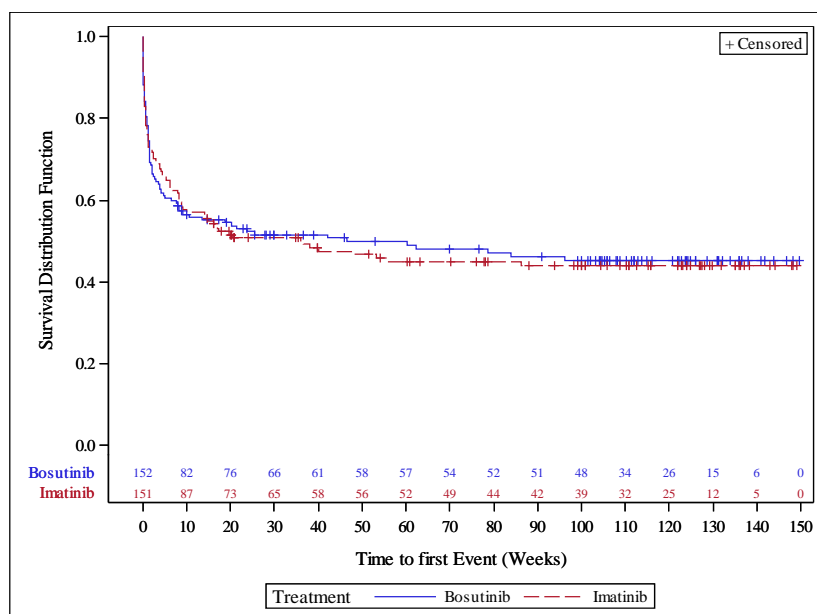


Abbildung 135: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

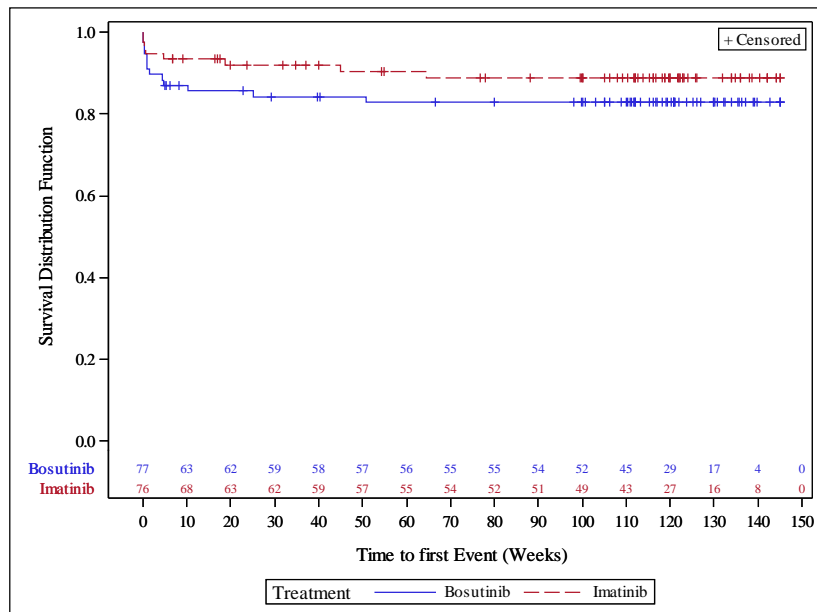


Abbildung 136: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

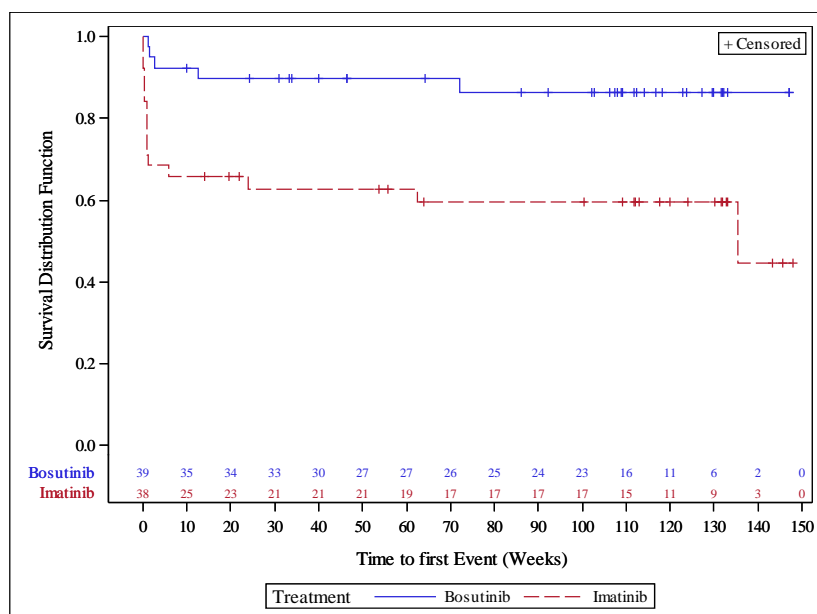


Abbildung 137: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

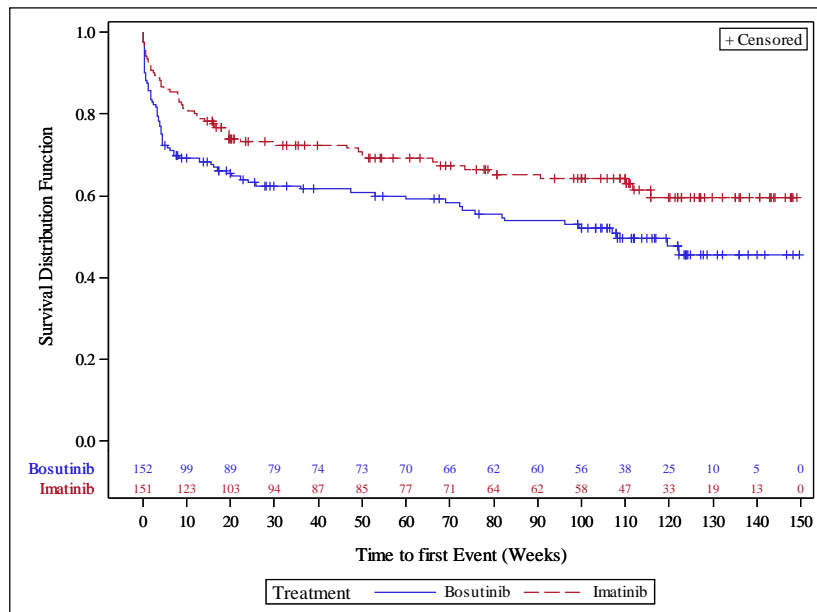


Abbildung 138: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

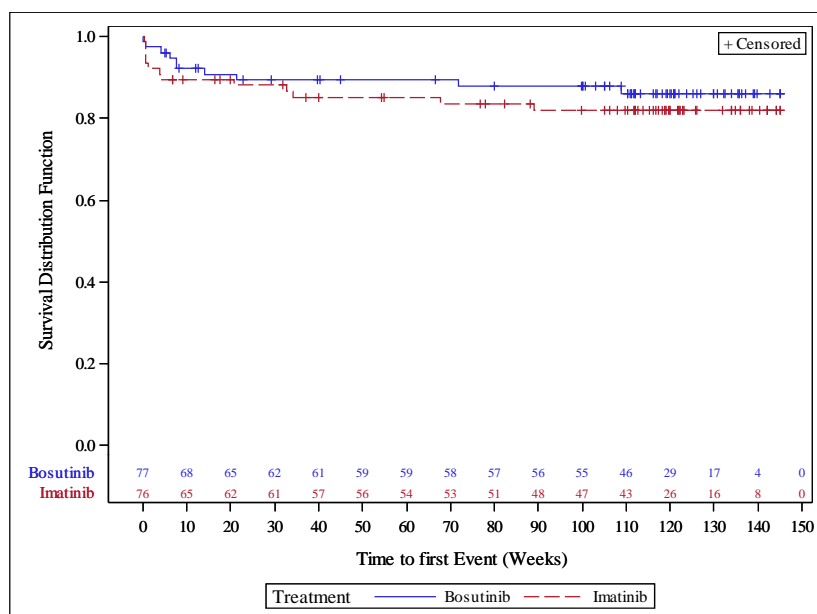


Abbildung 139: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

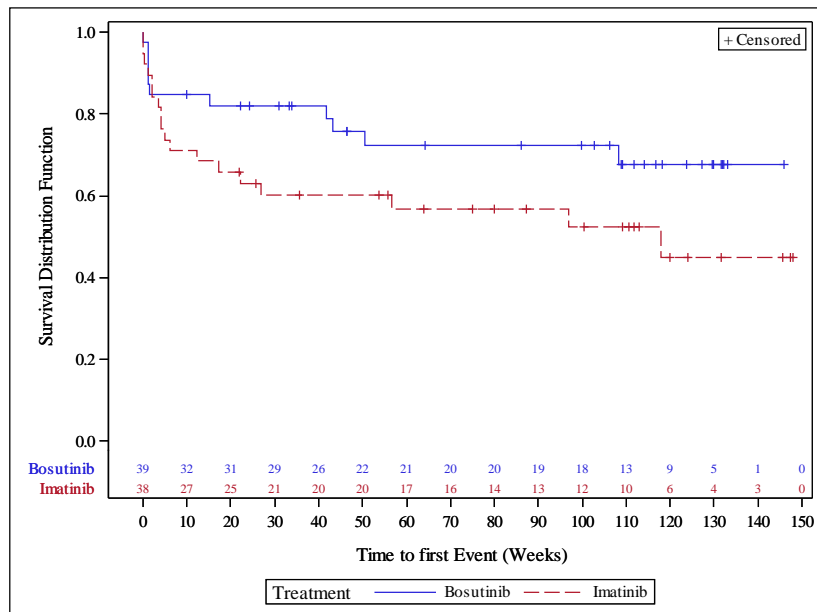


Abbildung 140: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

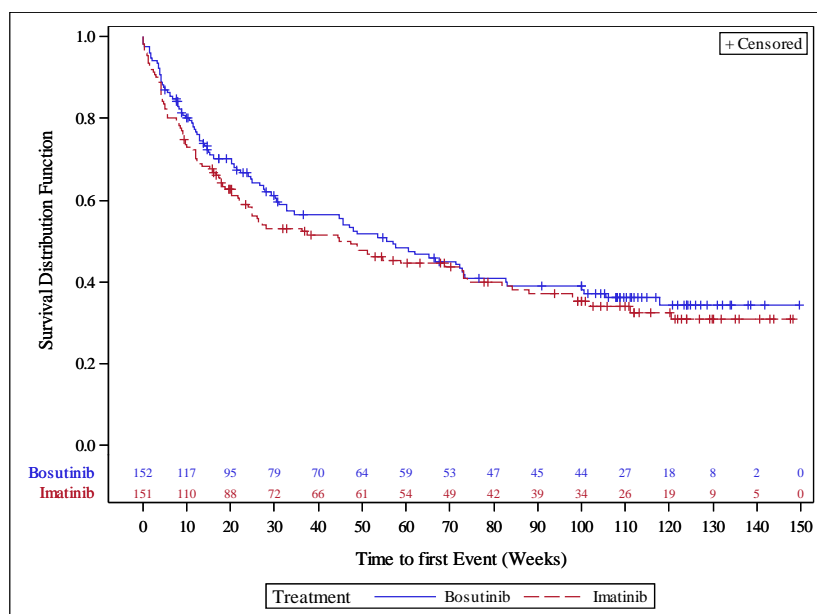


Abbildung 141: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

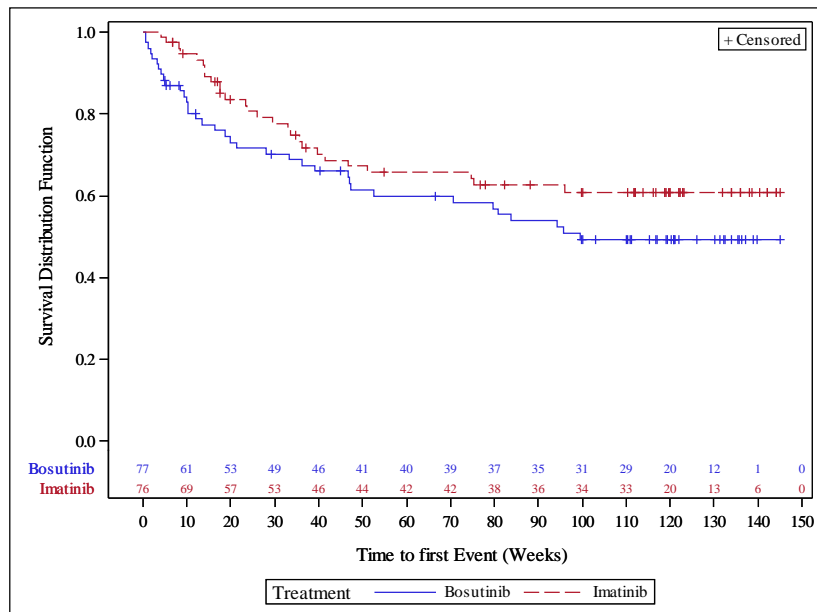


Abbildung 142: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

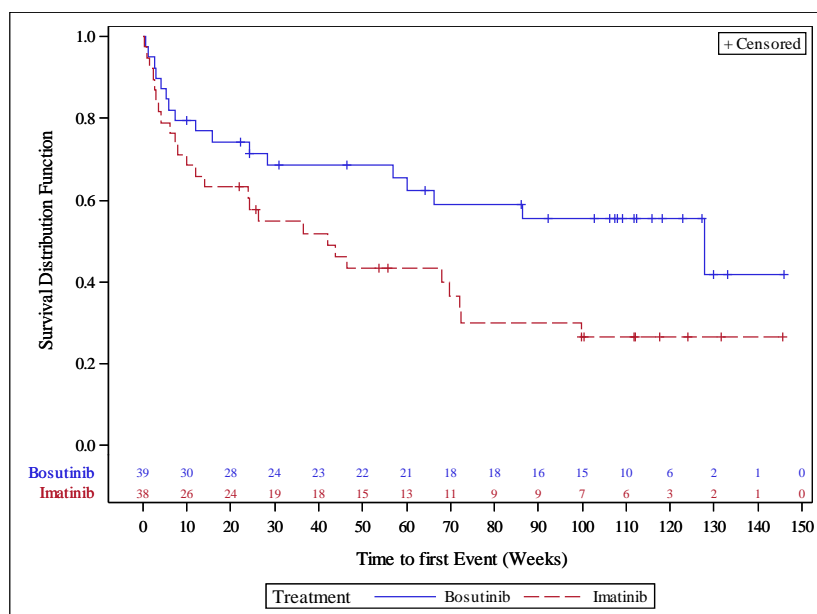


Abbildung 143: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.28 Endpunkt UE (UE von besonderem Interesse), Safety-Population

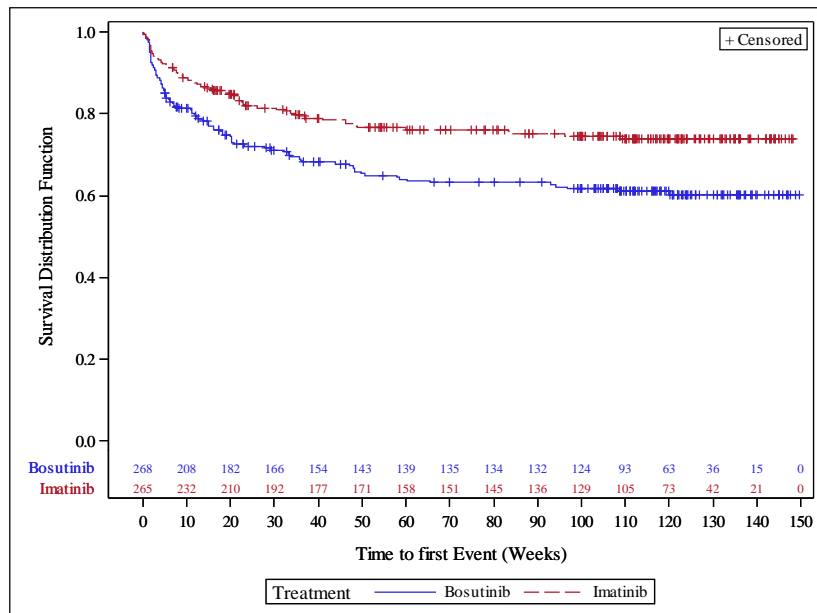


Abbildung 144: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

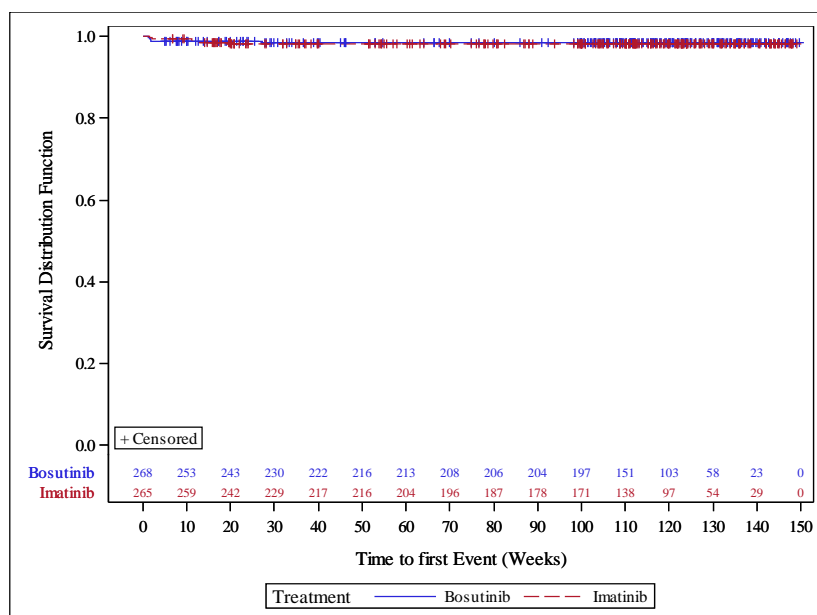


Abbildung 145: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

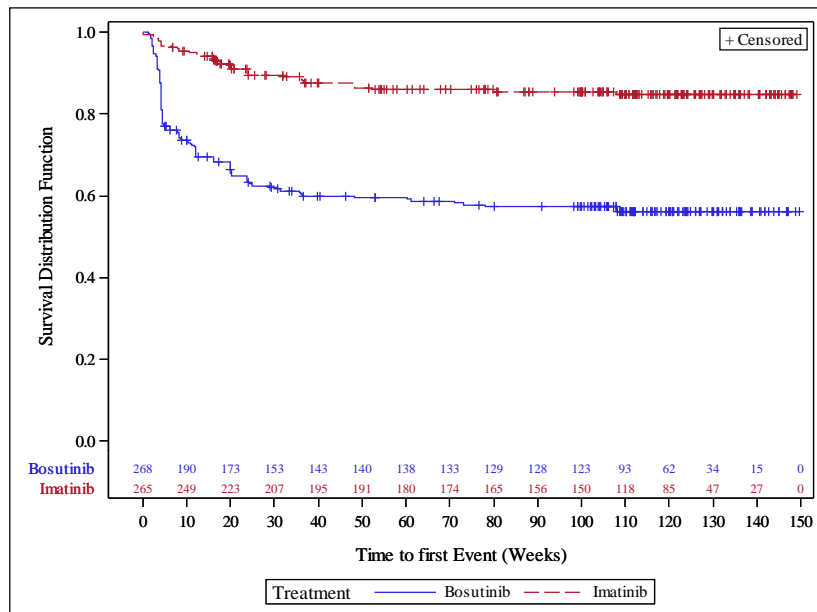


Abbildung 146: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

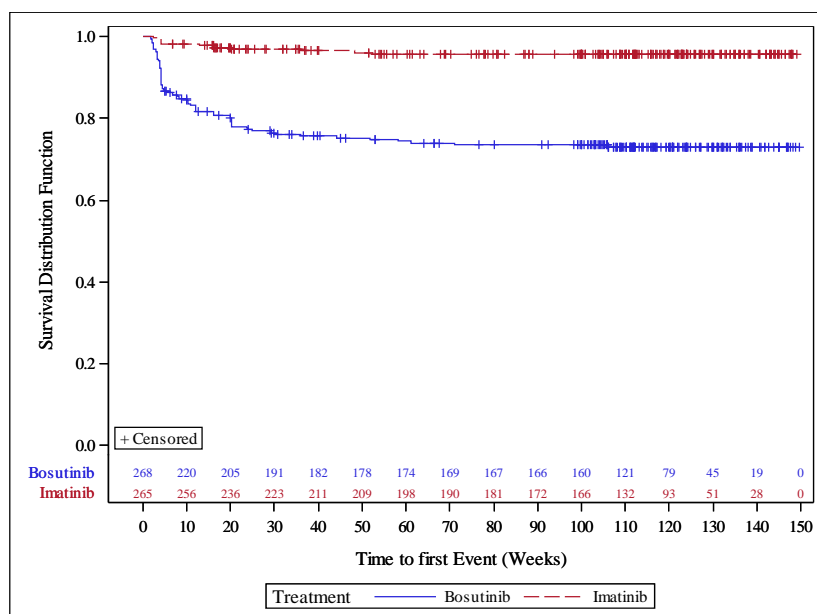


Abbildung 147: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

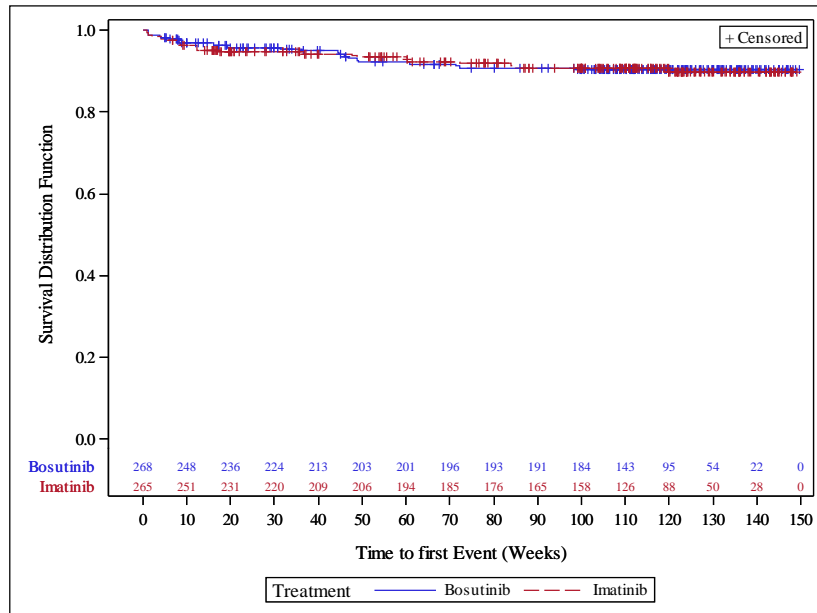


Abbildung 148: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

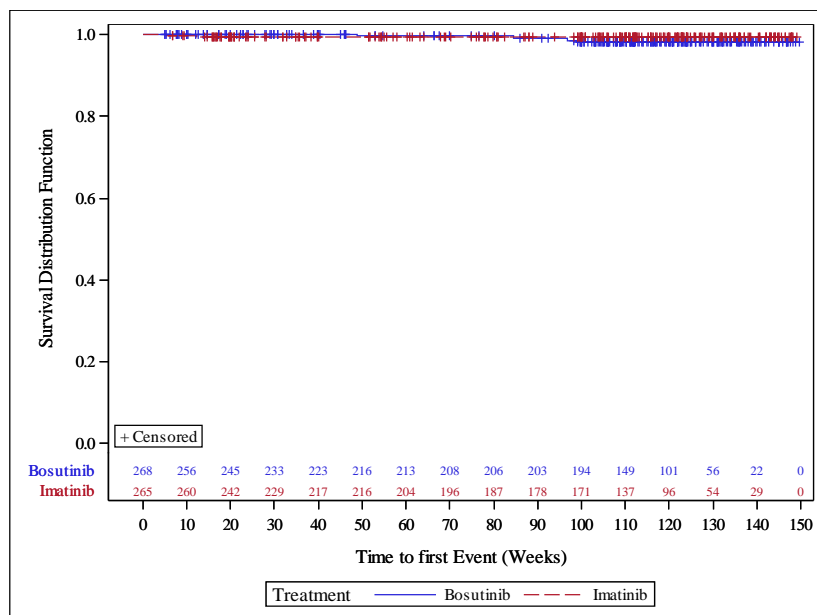


Abbildung 149: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

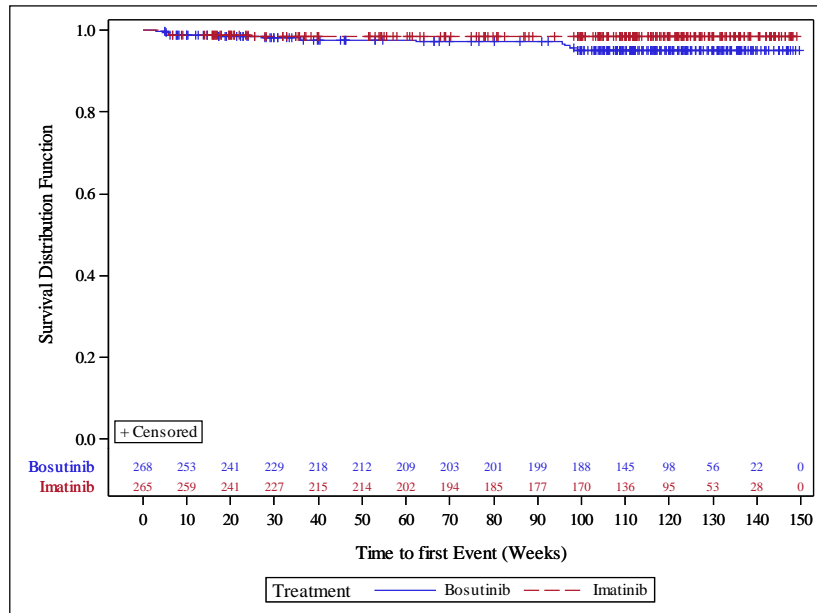


Abbildung 150: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

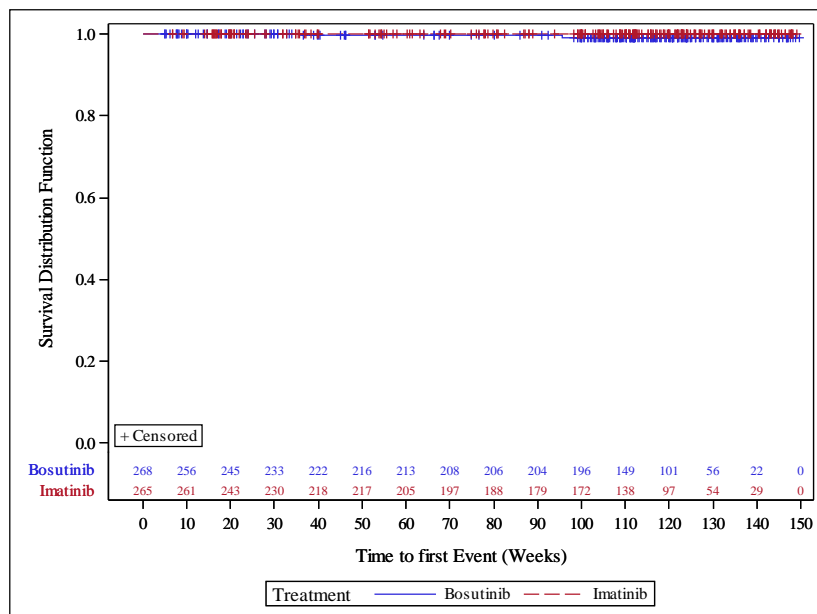


Abbildung 151: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

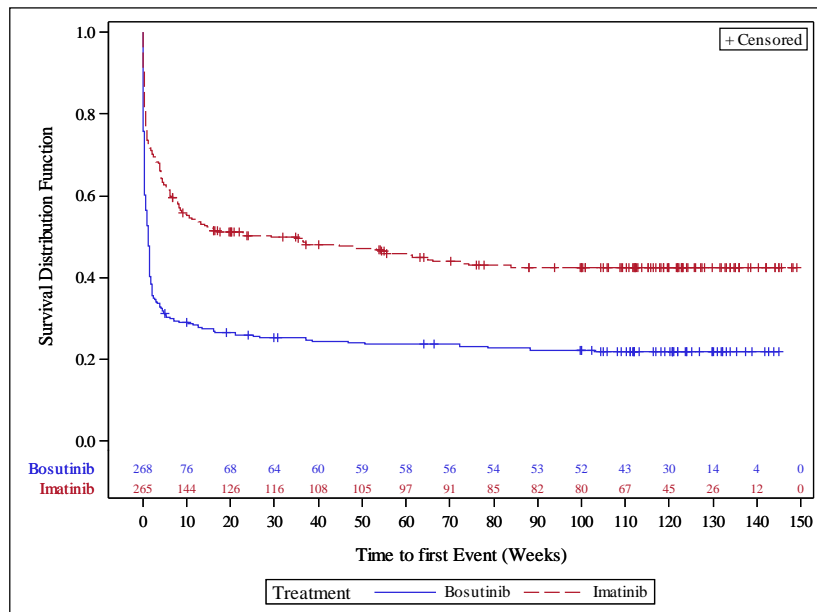


Abbildung 152: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

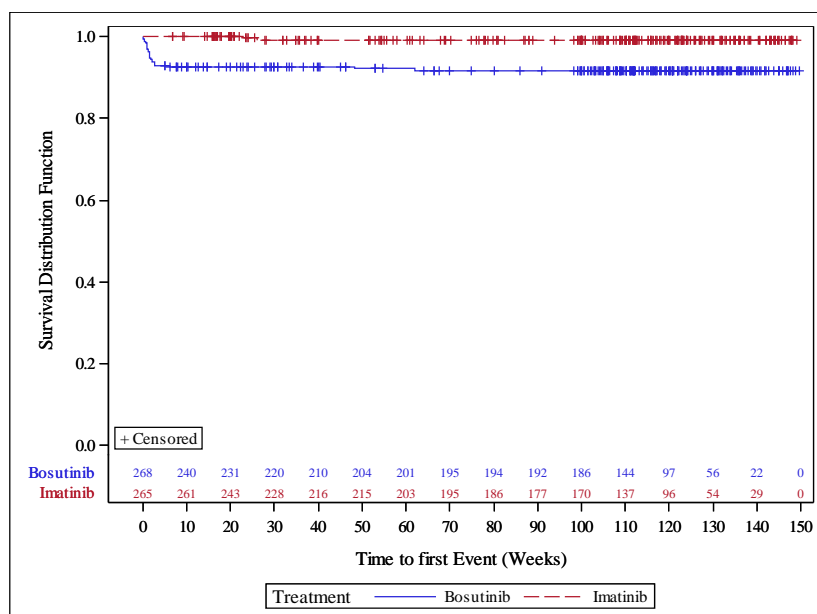


Abbildung 153: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

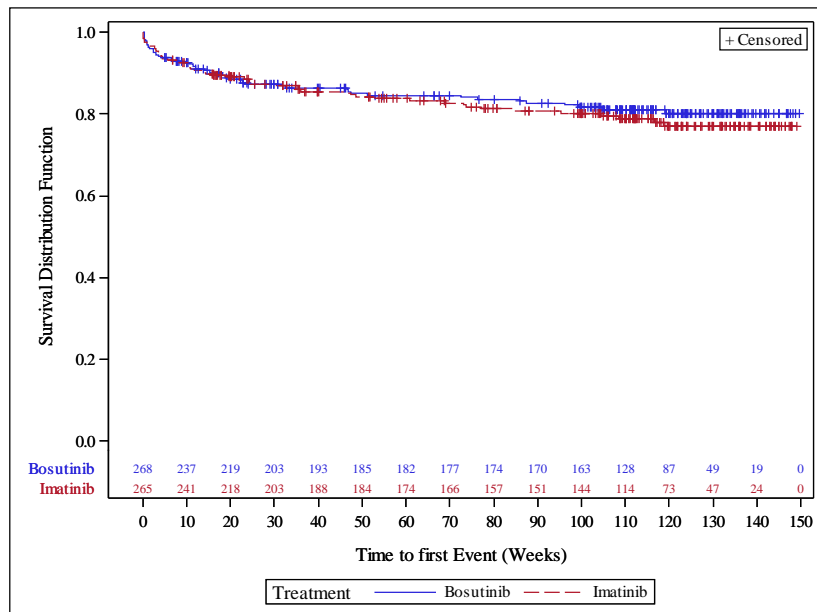


Abbildung 154: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

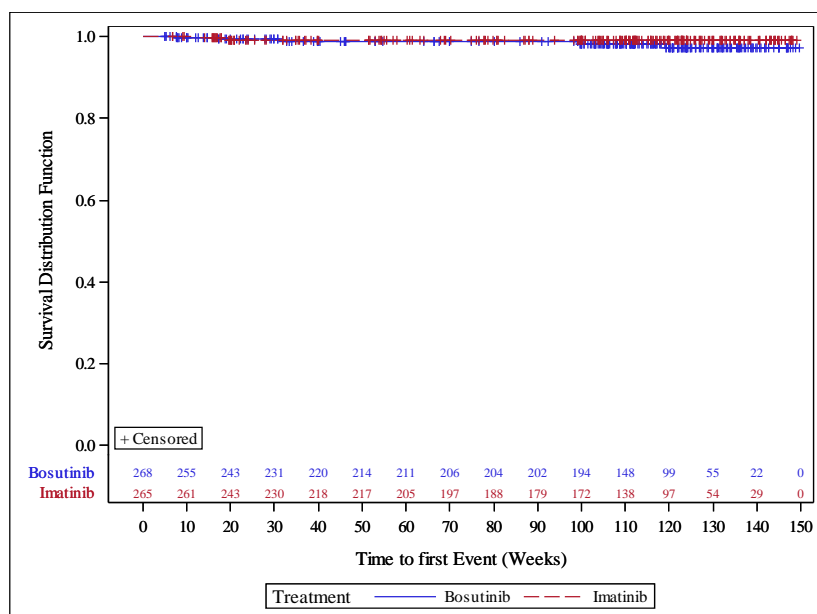


Abbildung 155: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

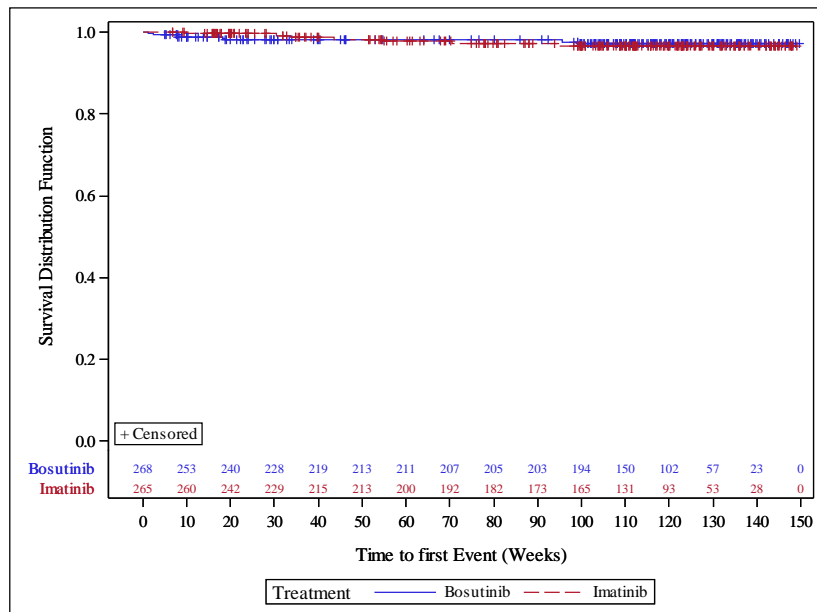


Abbildung 156: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

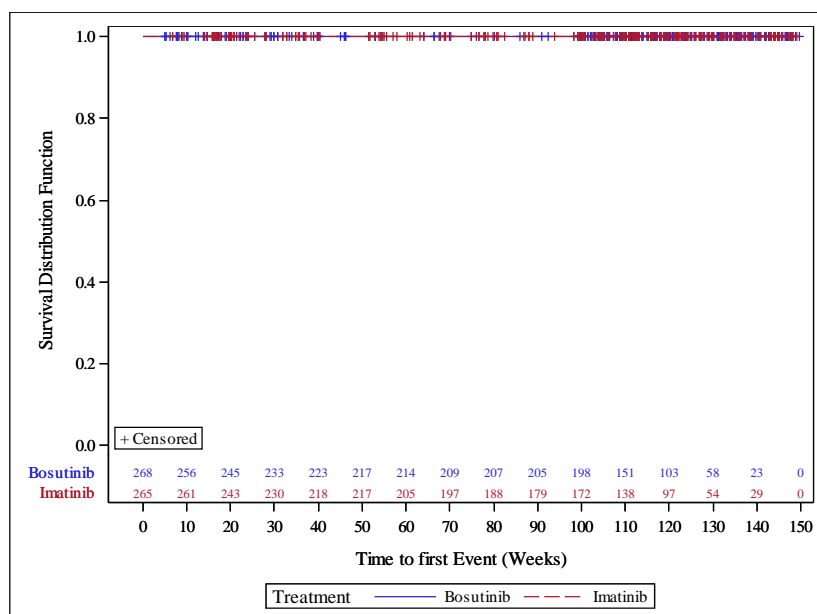


Abbildung 157: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

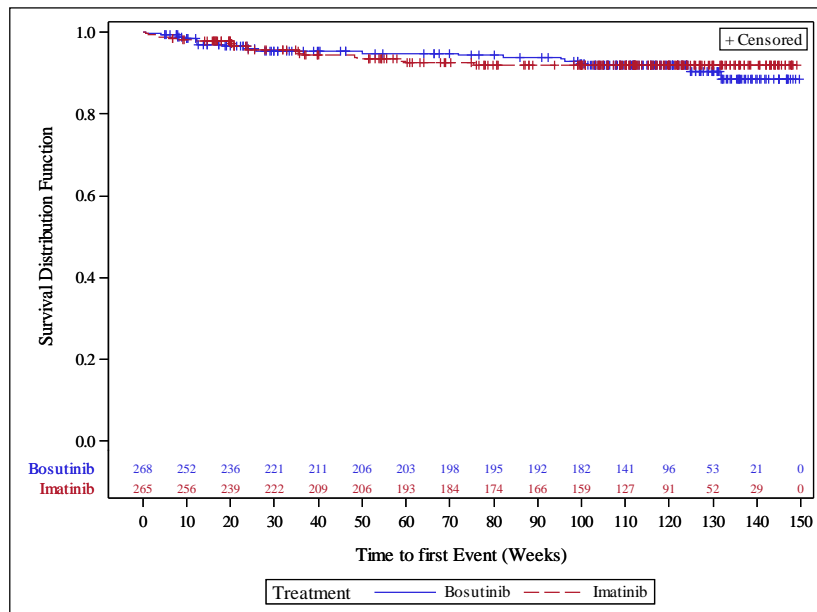


Abbildung 158: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

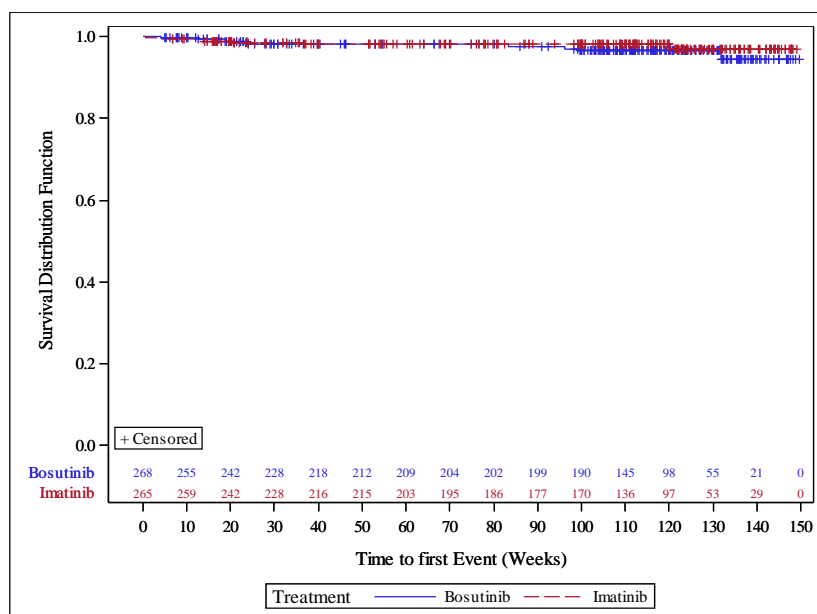


Abbildung 159: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

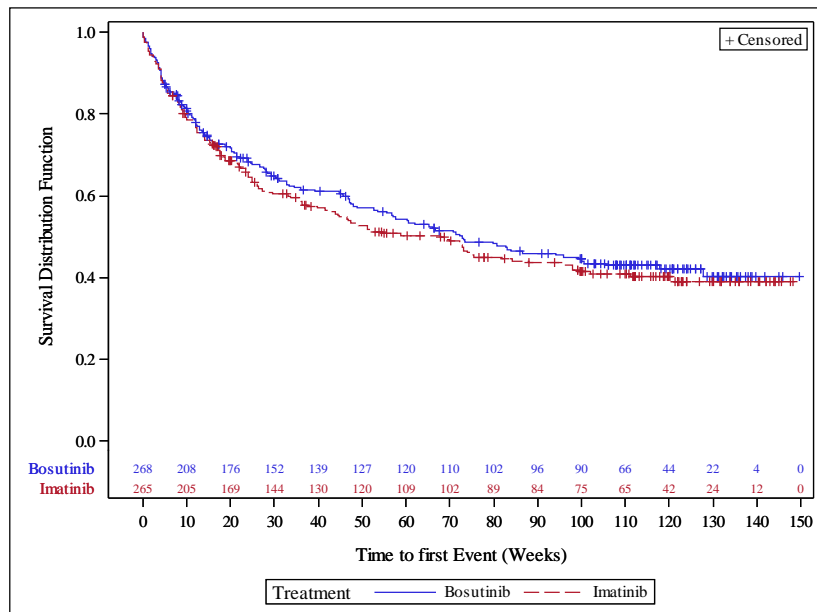


Abbildung 160: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

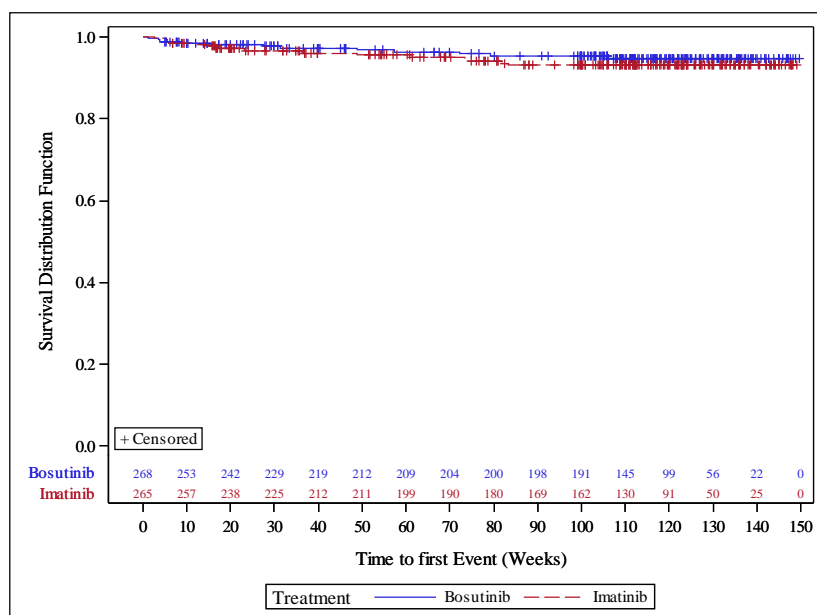


Abbildung 161: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

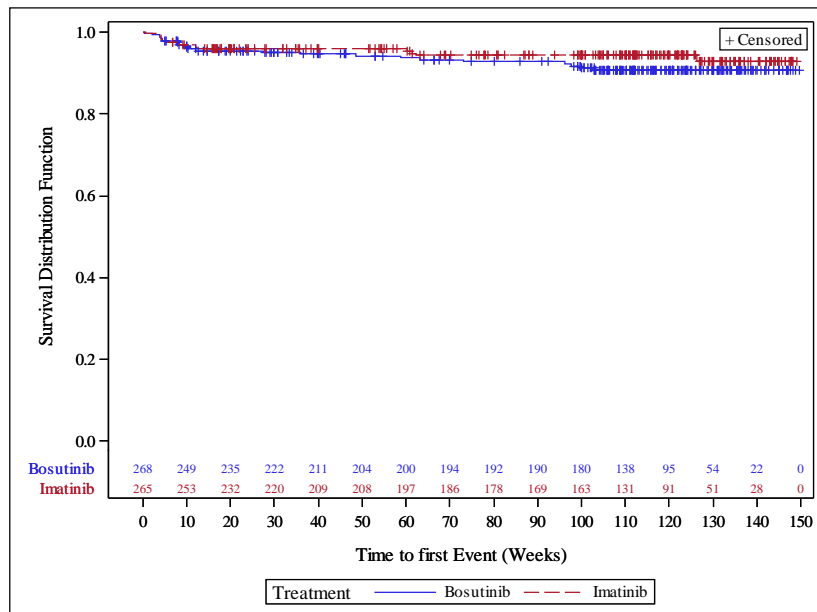


Abbildung 162: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

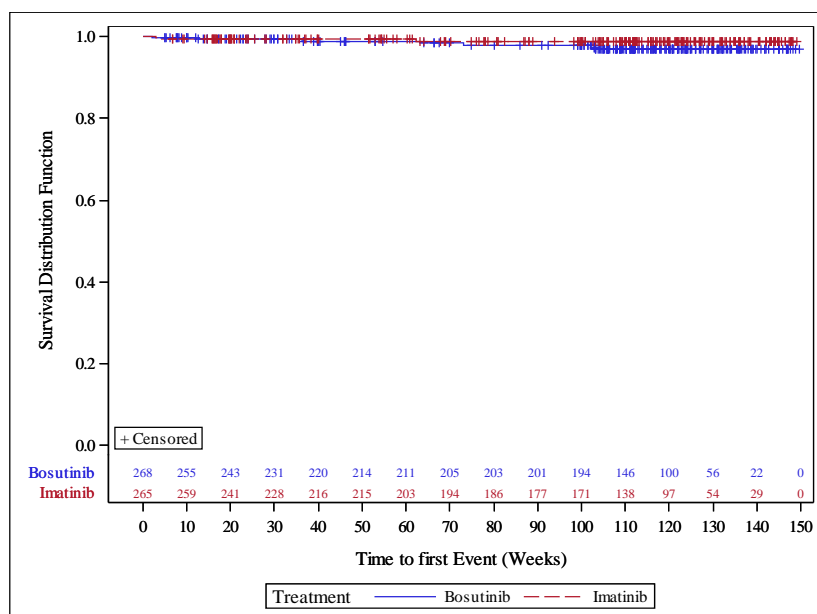


Abbildung 163: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

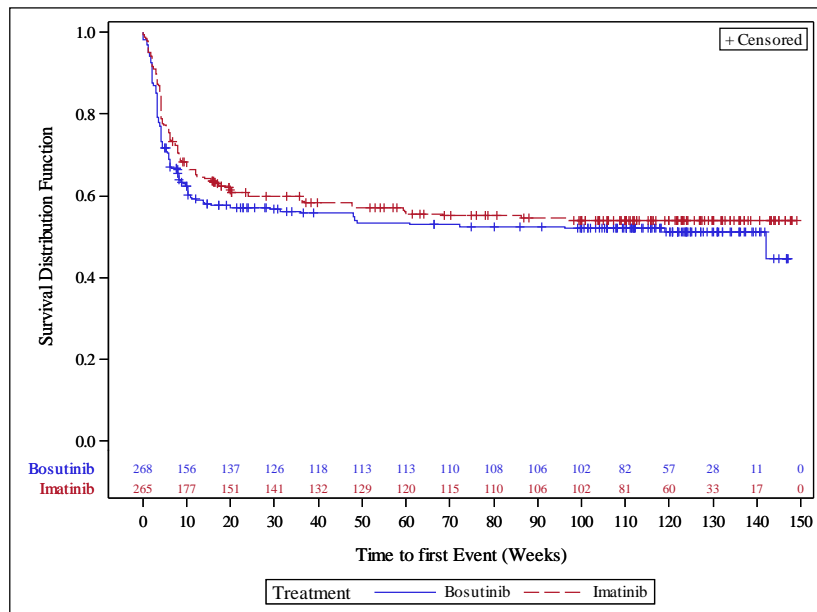


Abbildung 164: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

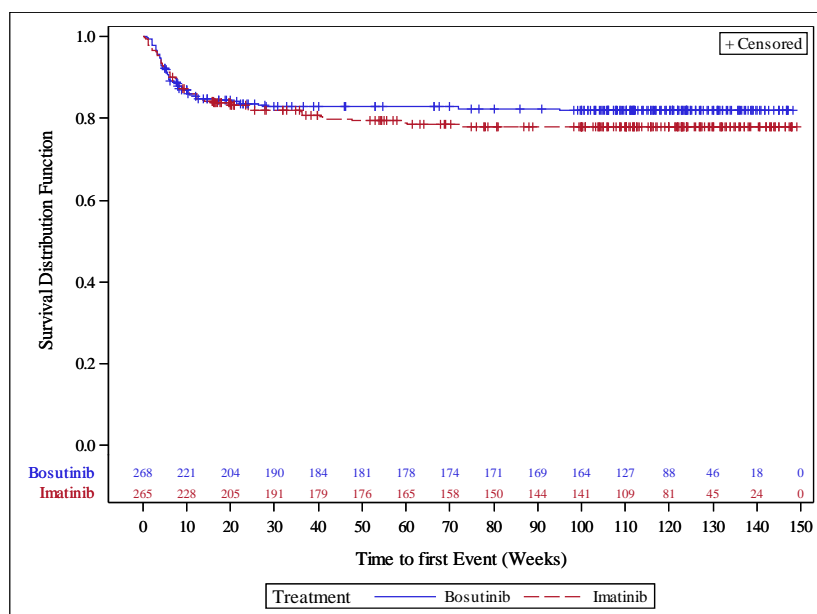


Abbildung 165: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

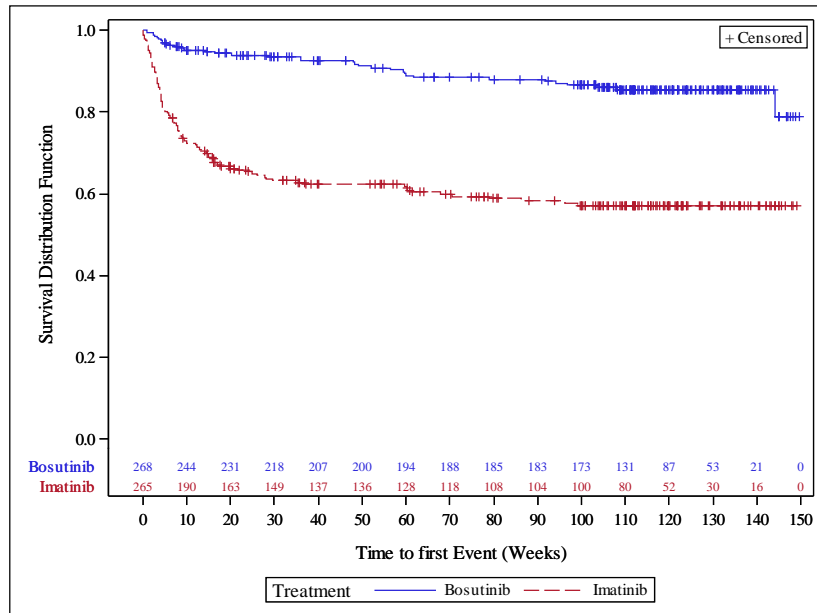


Abbildung 166: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

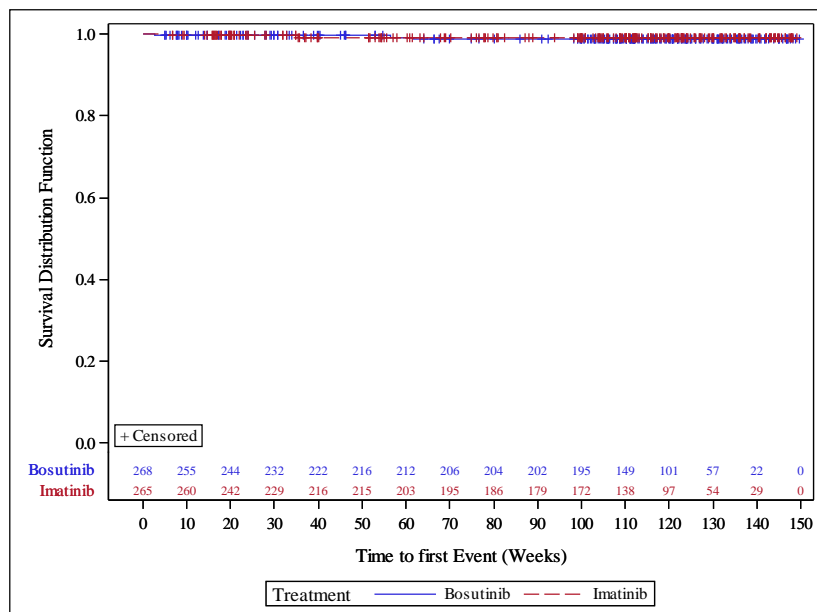


Abbildung 167: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

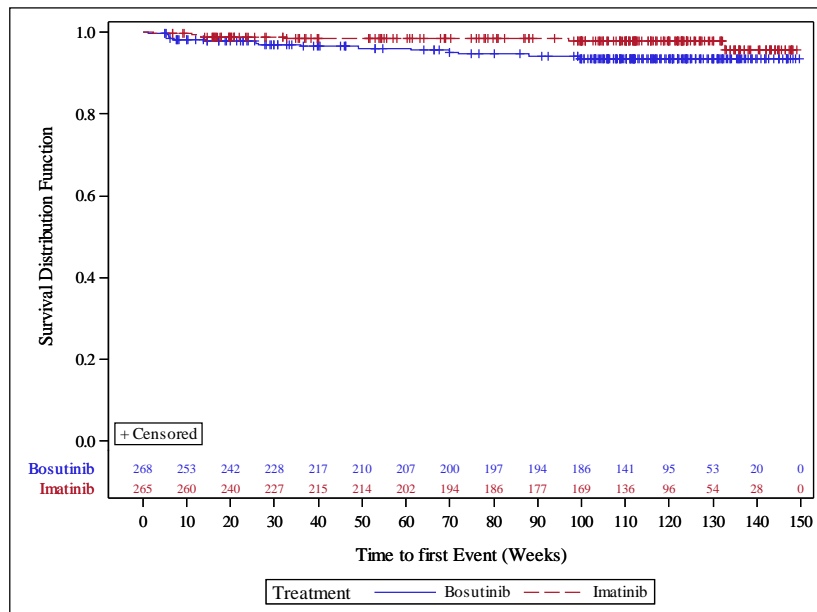


Abbildung 168: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

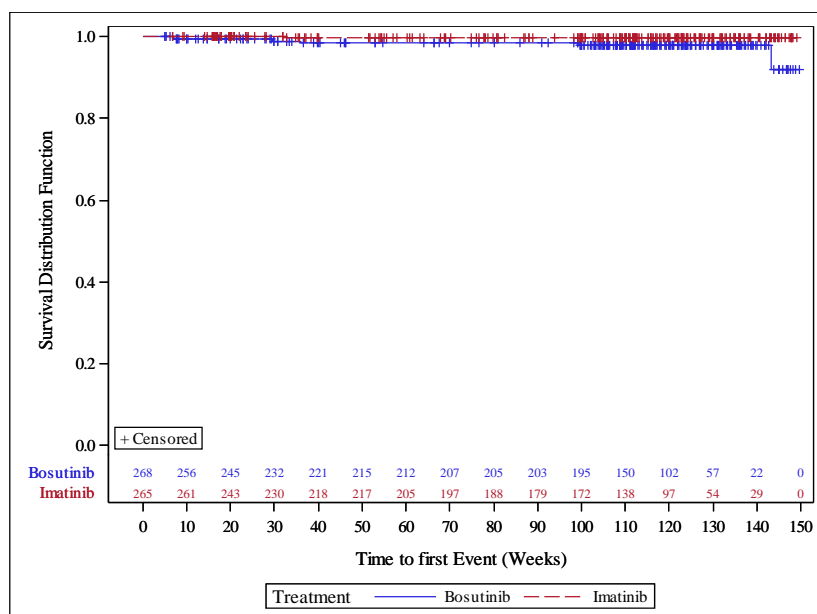


Abbildung 169: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.29 Endpunkt UE (UE von besonderem Interesse), Safety-Population – Subgruppenanalysen

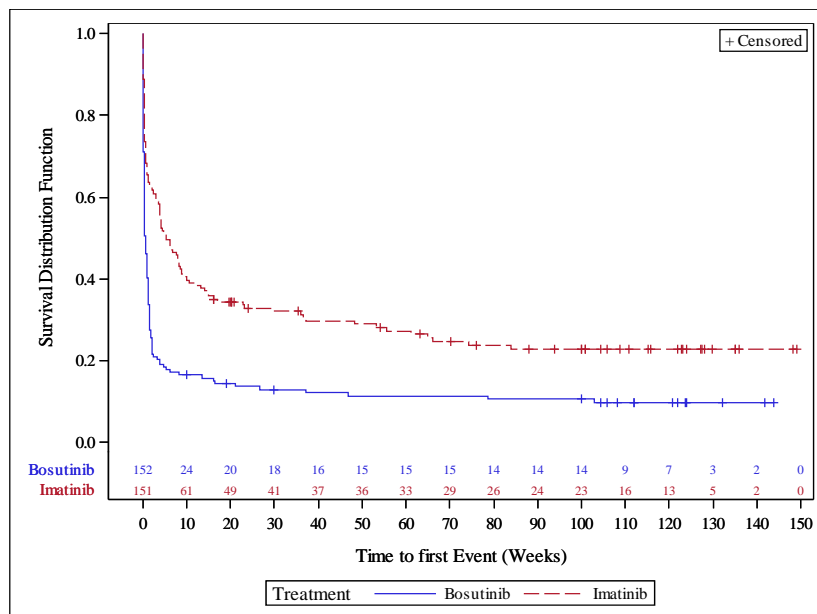


Abbildung 170: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

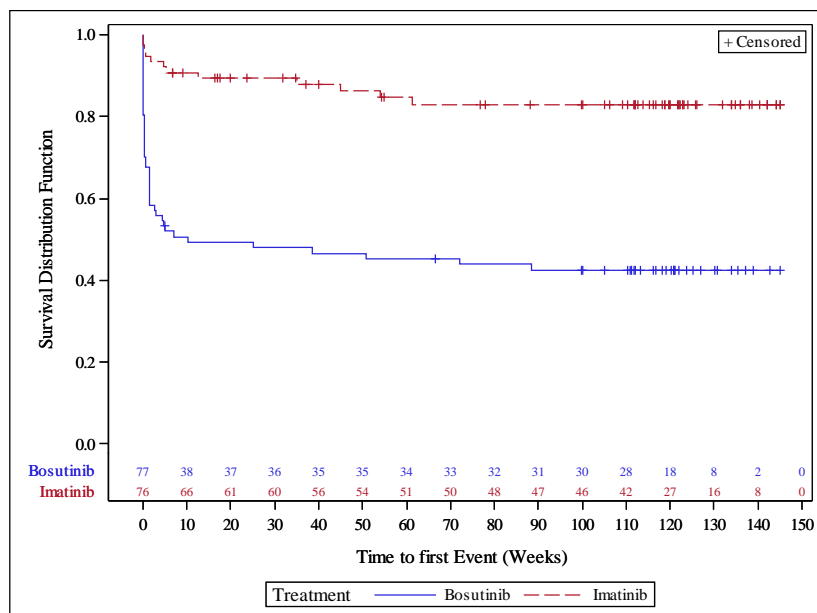


Abbildung 171: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

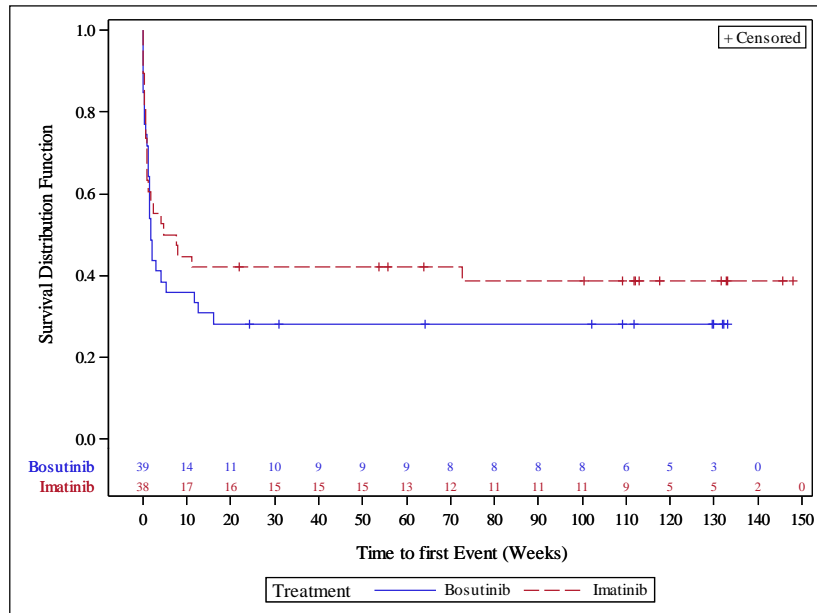


Abbildung 172: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

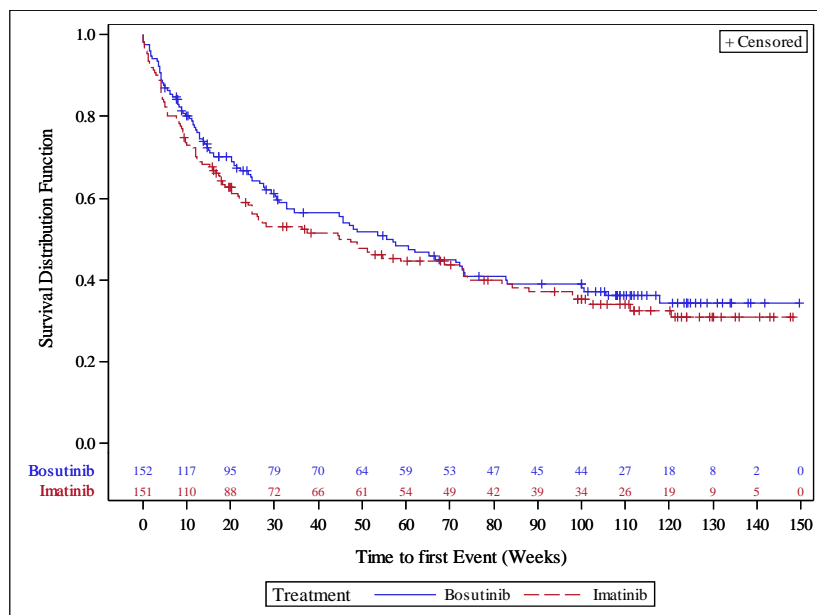


Abbildung 173: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 1 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

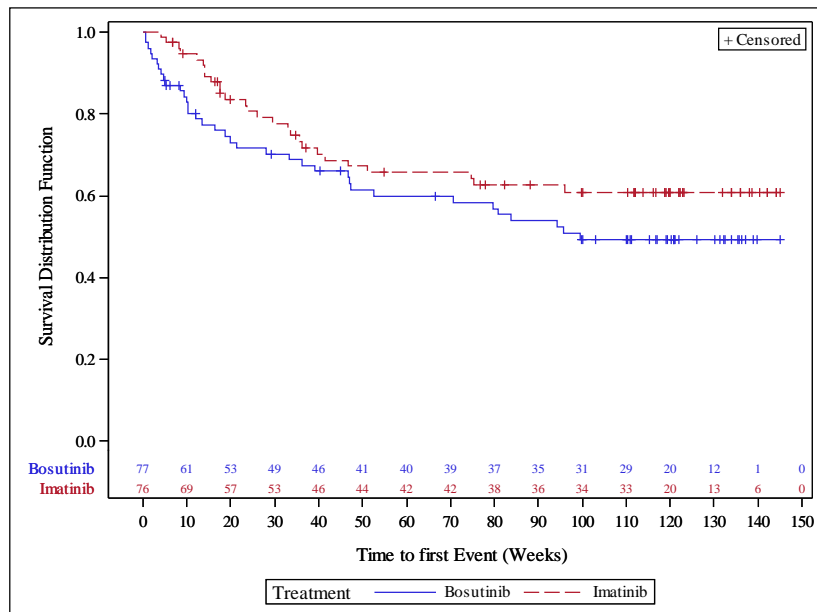


Abbildung 174: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 2 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

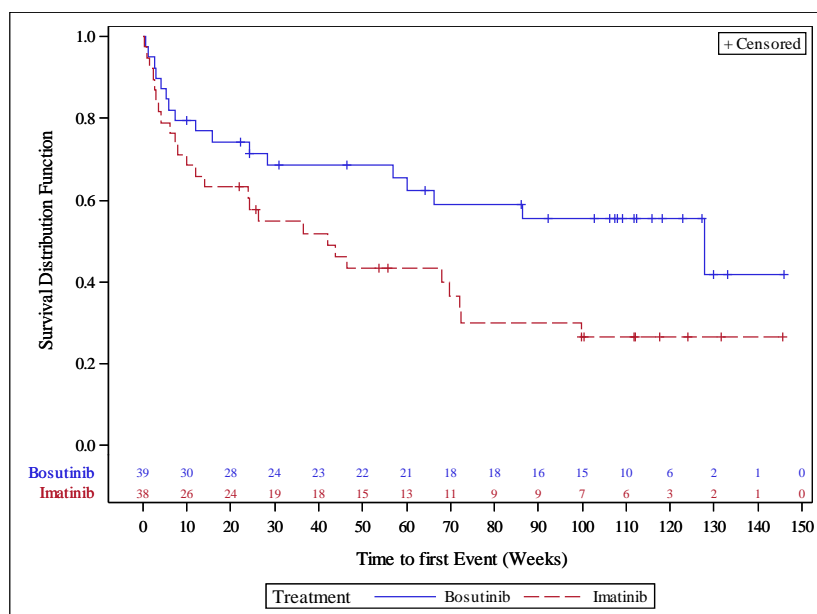


Abbildung 175: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der Patienten aus Region 3 in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

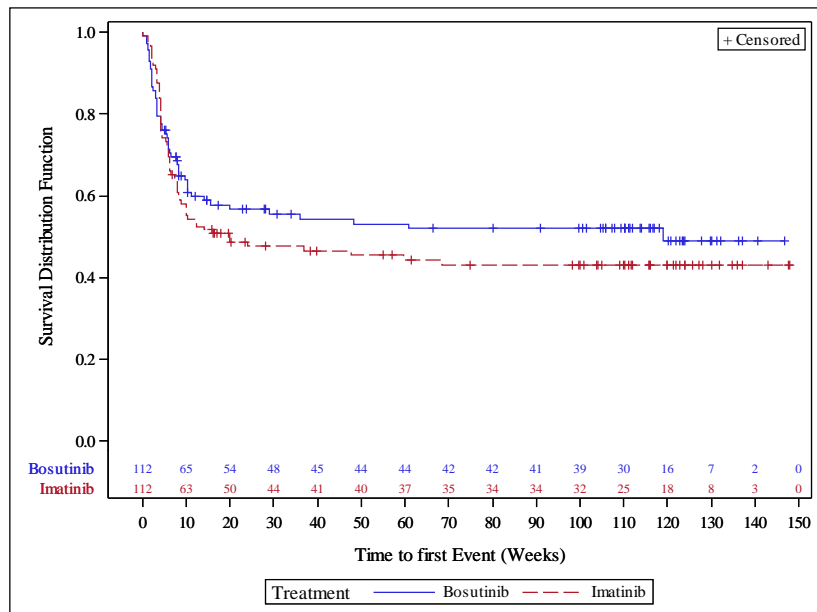


Abbildung 176: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der weiblichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

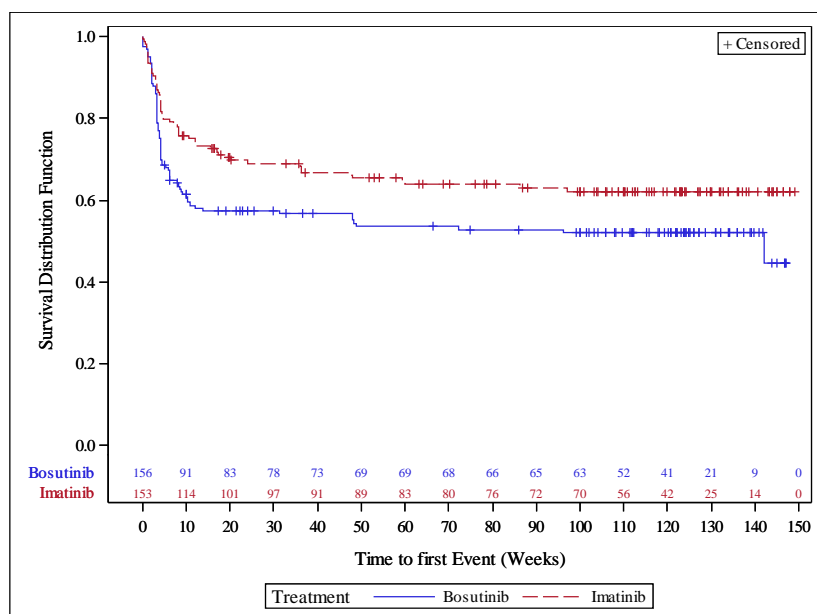


Abbildung 177: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Subgruppe der männlichen Patienten in der Studie BFORE, Safety-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.30 Endpunkt UE (Übersicht), mITT-Population

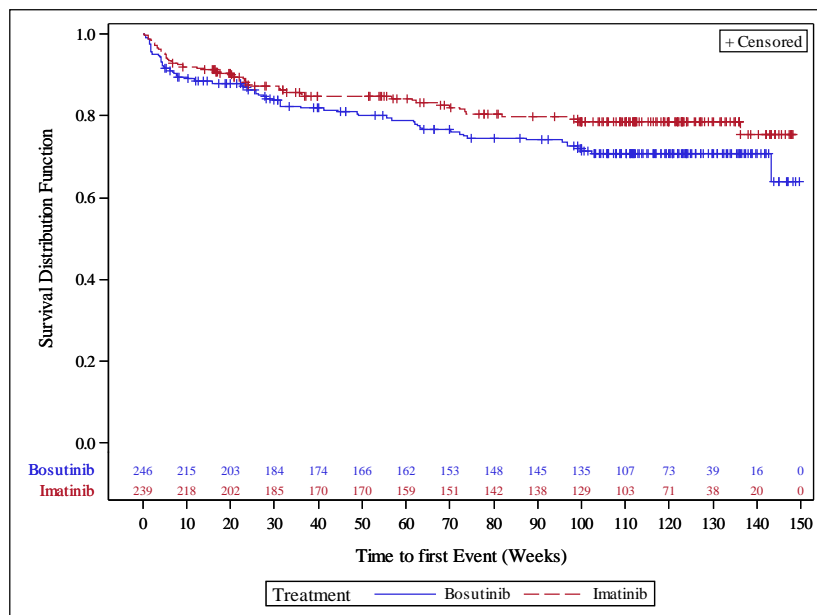


Abbildung 178: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

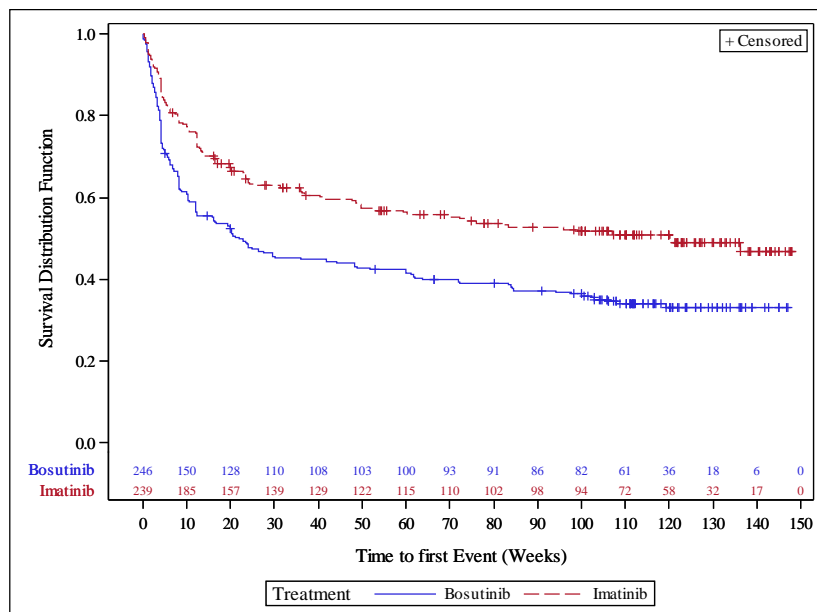


Abbildung 179: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

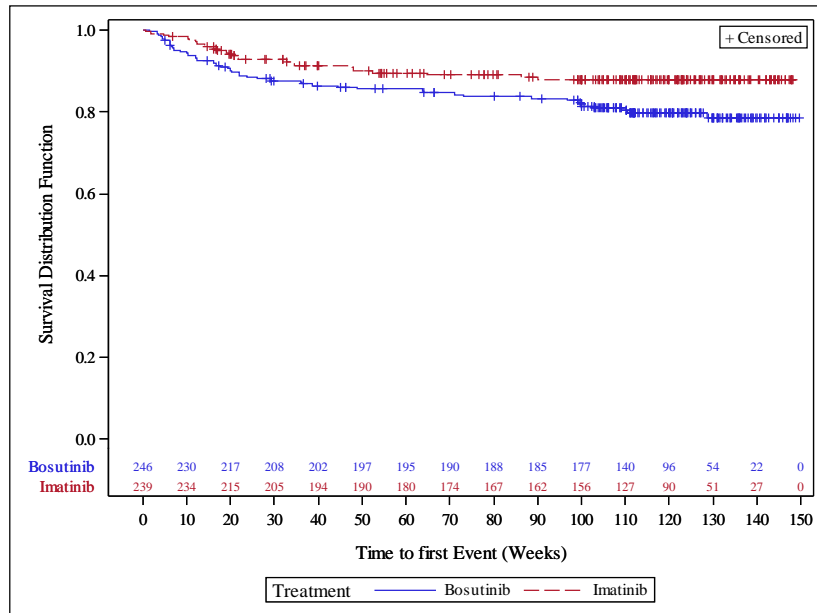


Abbildung 180: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.31 Endpunkt UE (SUE mit Inzidenz $\geq 2\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population

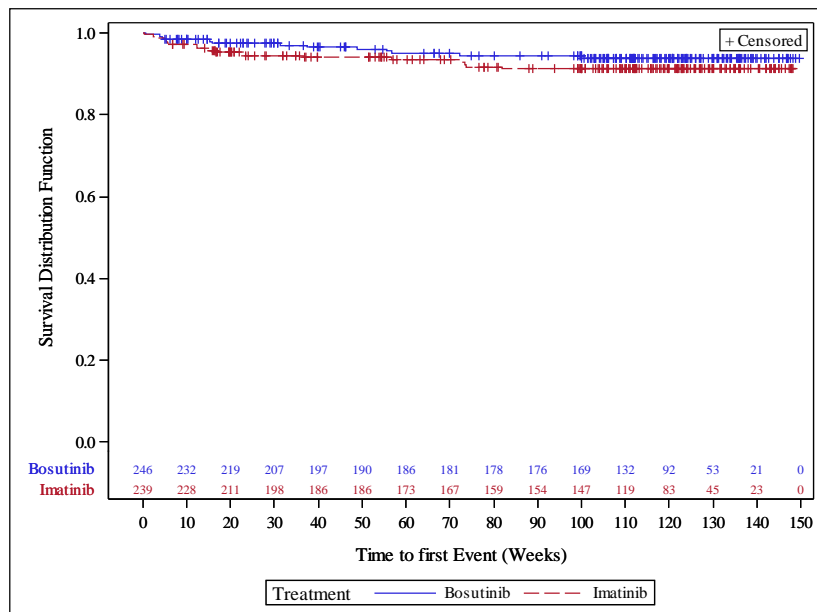


Abbildung 181: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

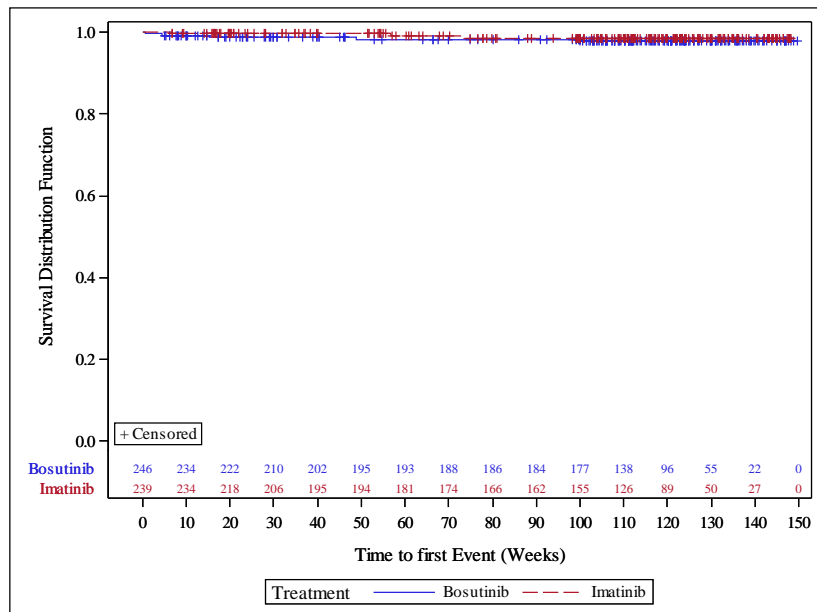


Abbildung 182: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE mit dem PT „Pneumonie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

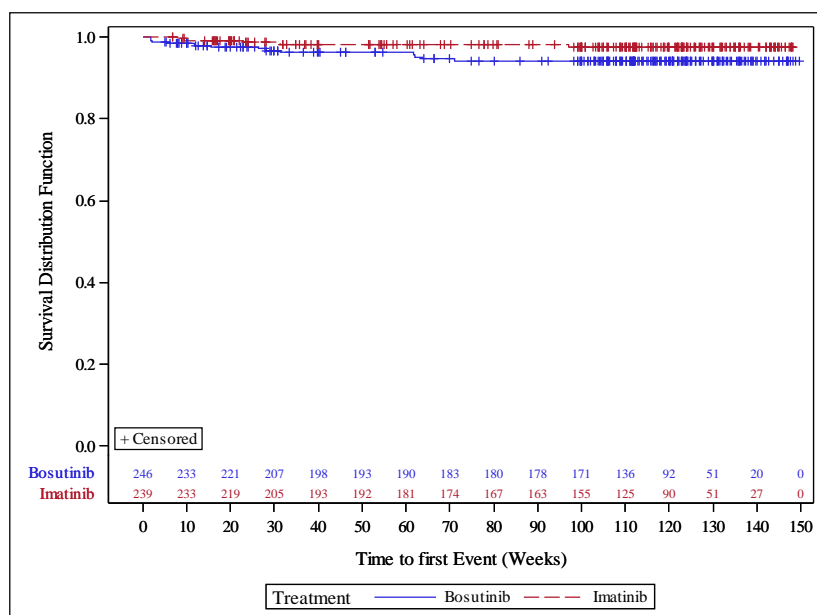


Abbildung 183: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

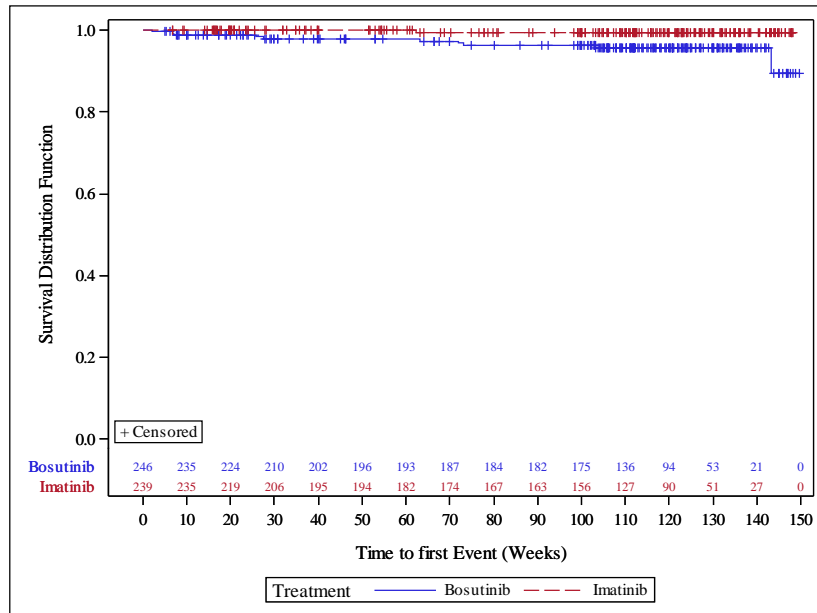


Abbildung 184: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Herzerkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

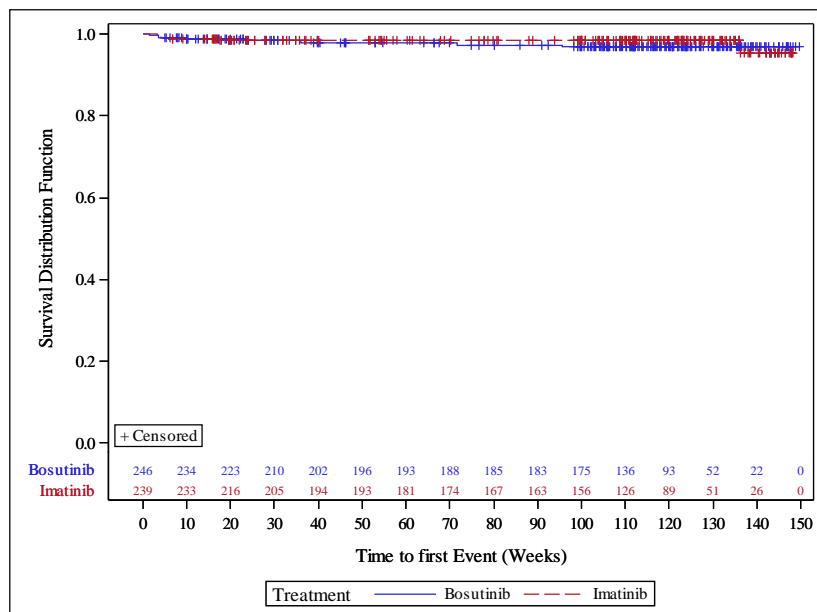


Abbildung 185: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

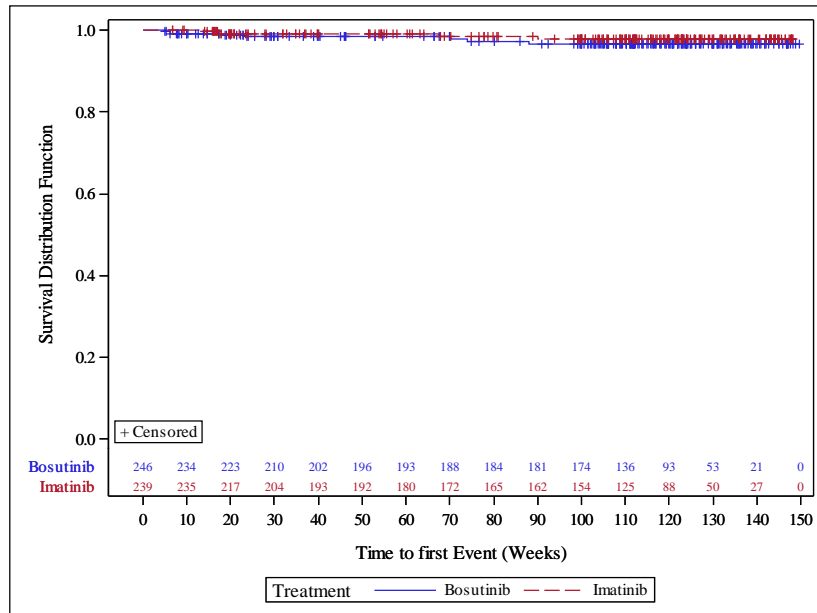


Abbildung 186: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

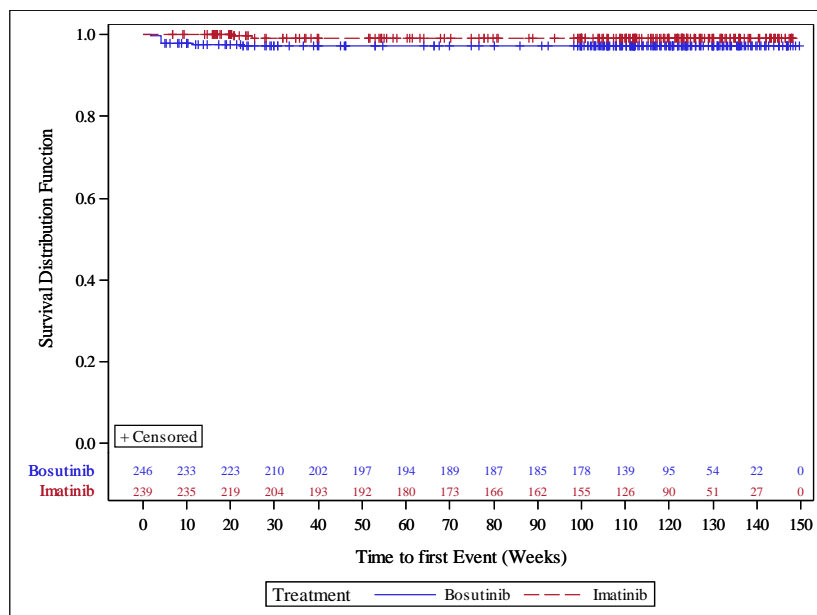


Abbildung 187: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

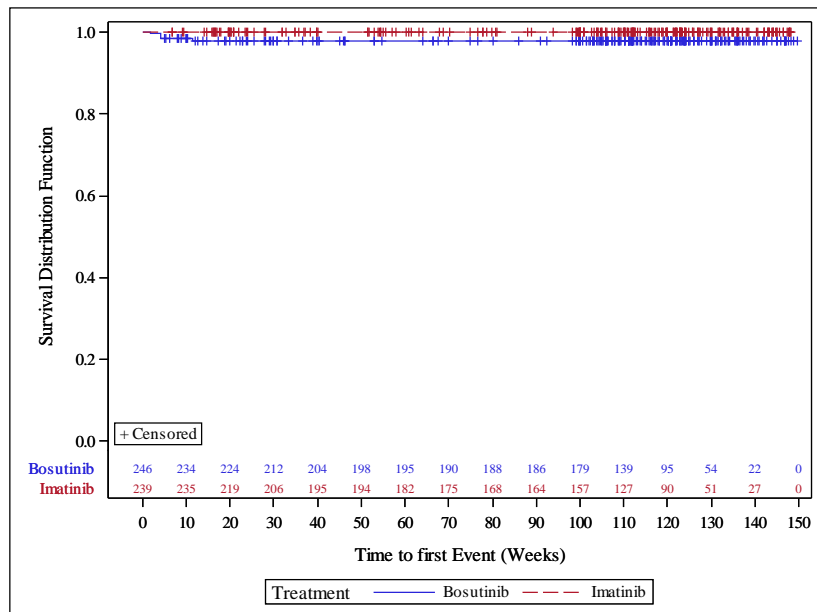


Abbildung 188: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

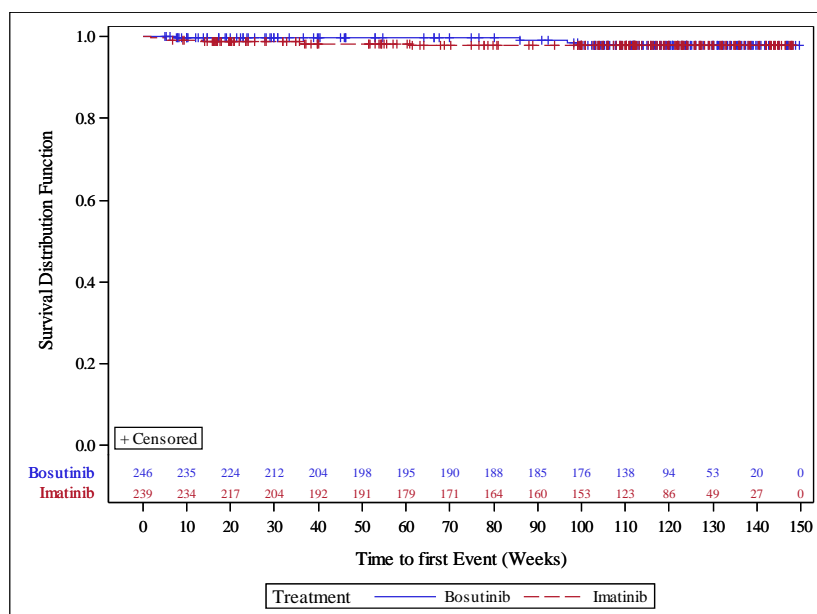


Abbildung 189: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

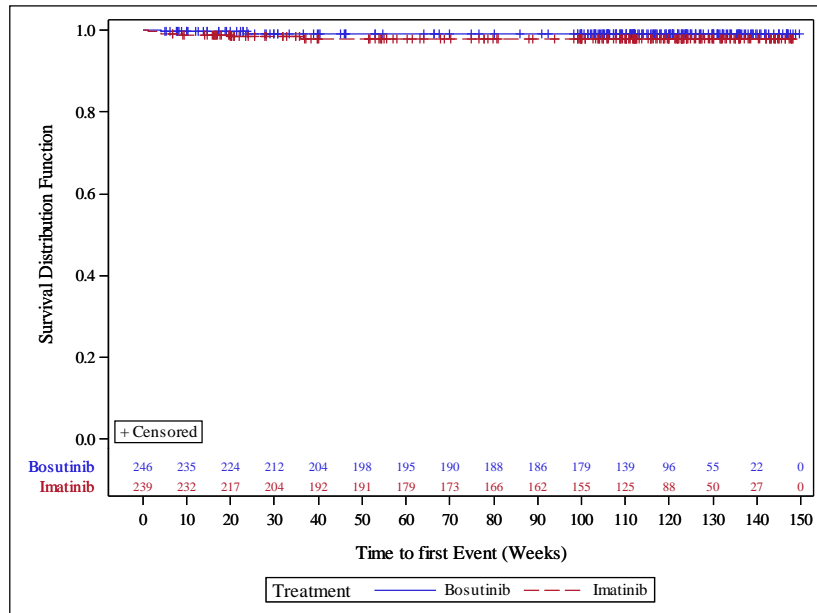


Abbildung 190: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

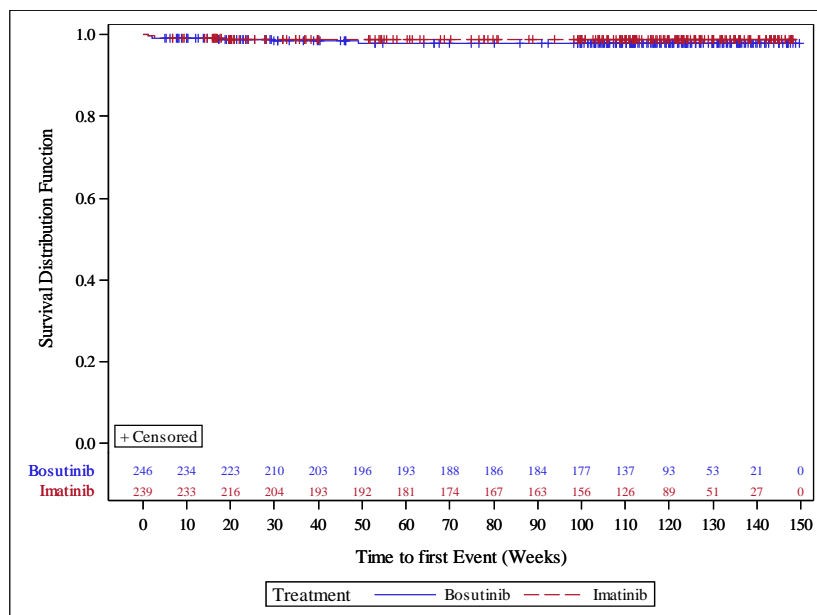


Abbildung 191: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten SUE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.32 Endpunkt UE (UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 mit Inzidenz $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population

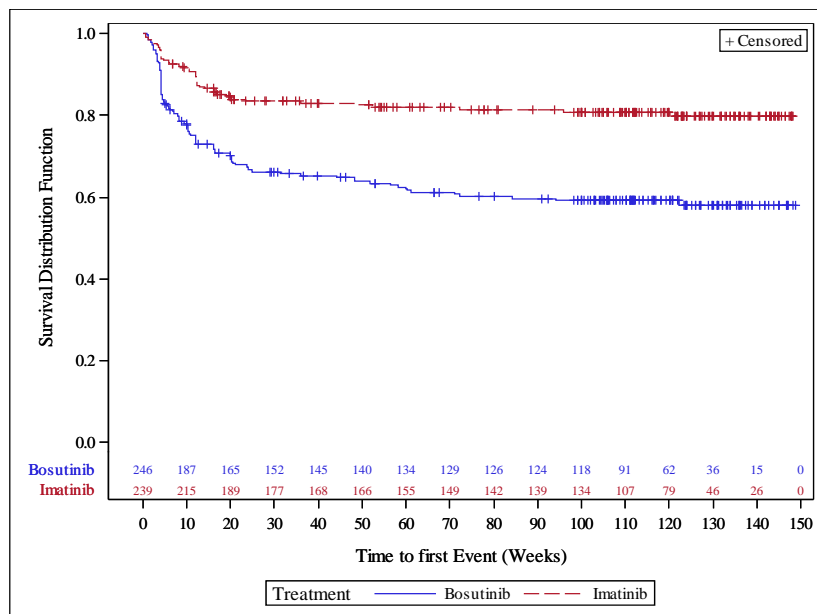


Abbildung 192: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

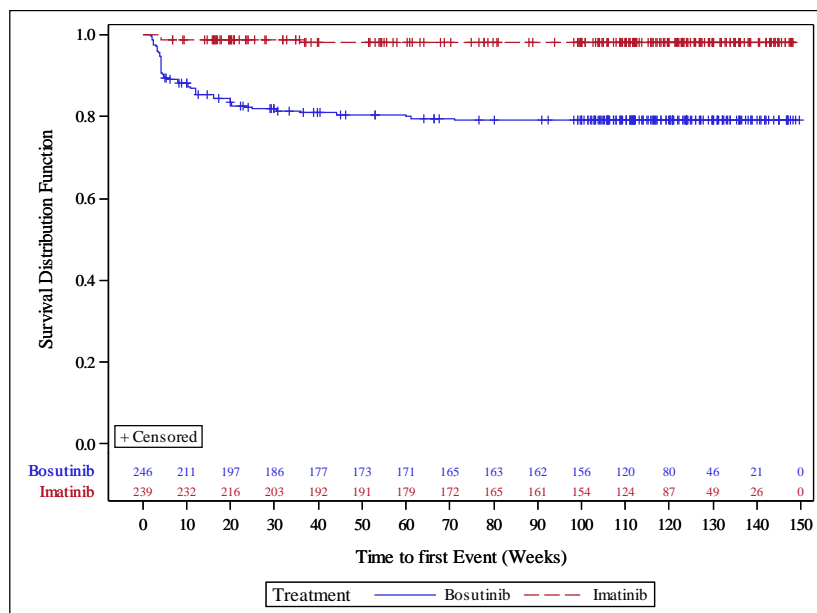


Abbildung 193: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

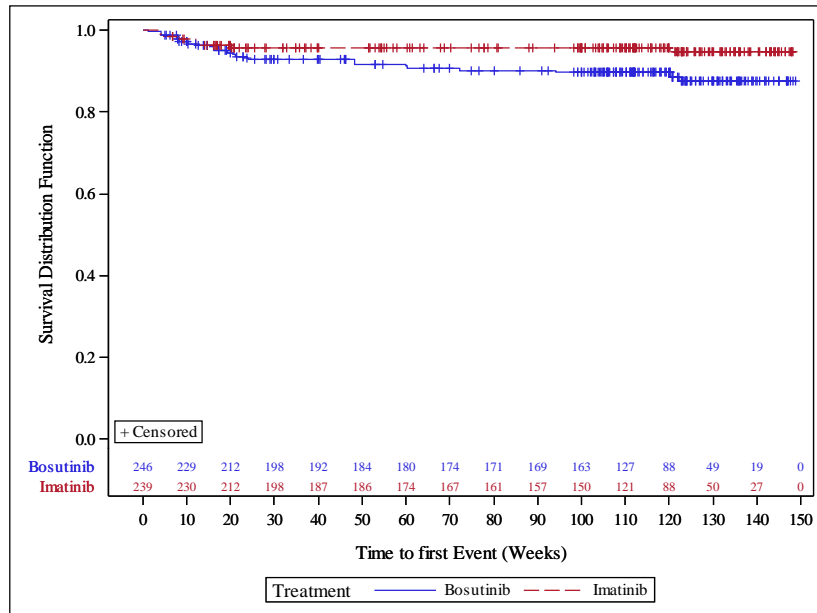


Abbildung 194: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

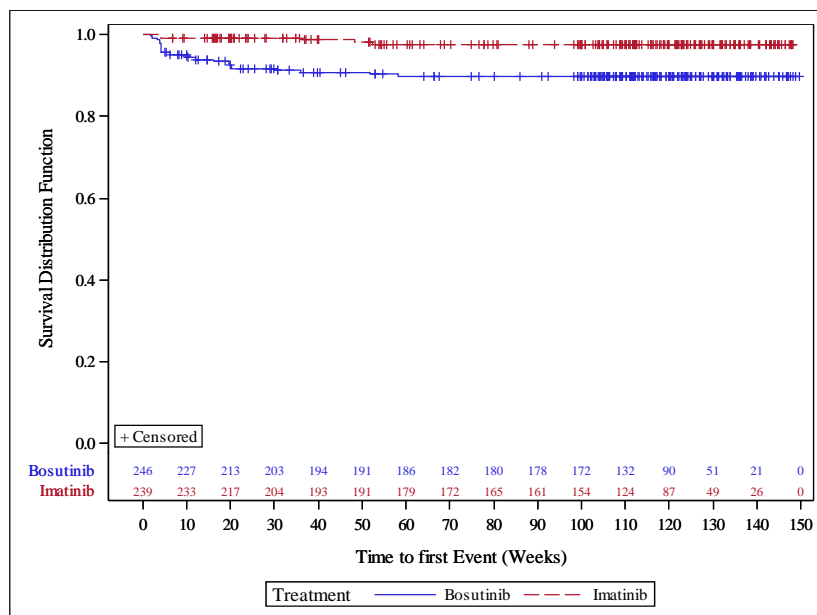


Abbildung 195: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

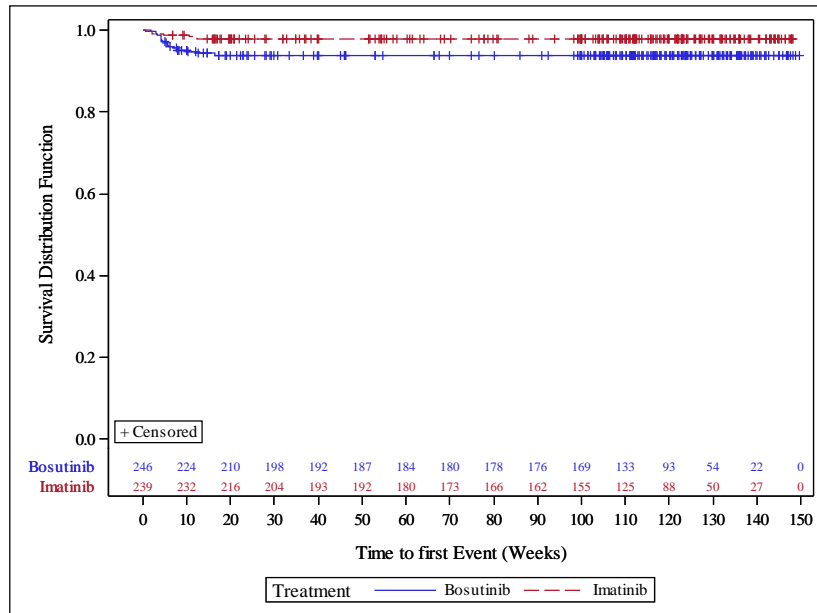


Abbildung 196: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytenzahl vermindert“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

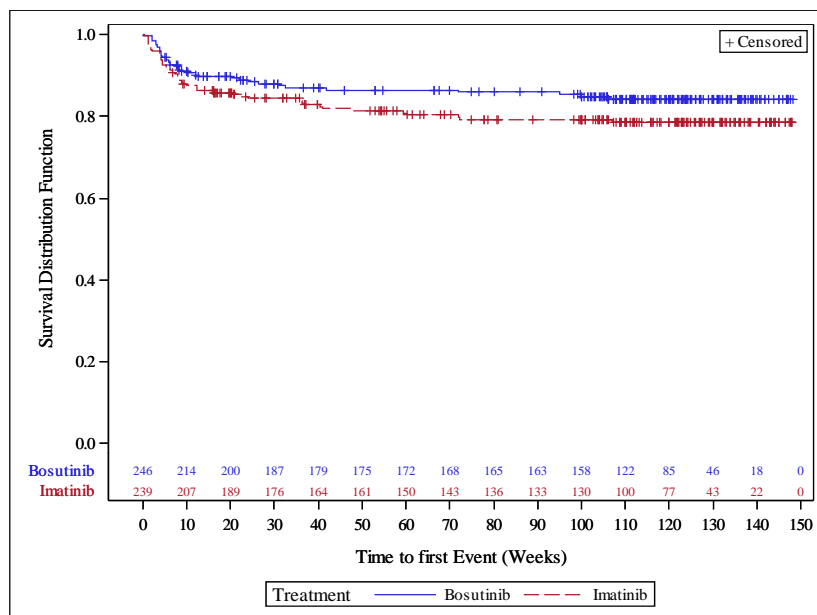


Abbildung 197: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

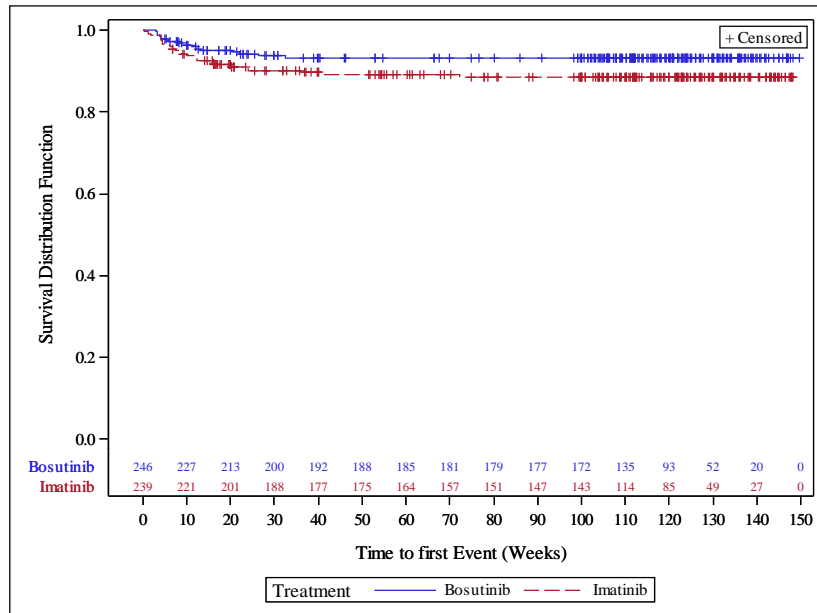


Abbildung 198: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

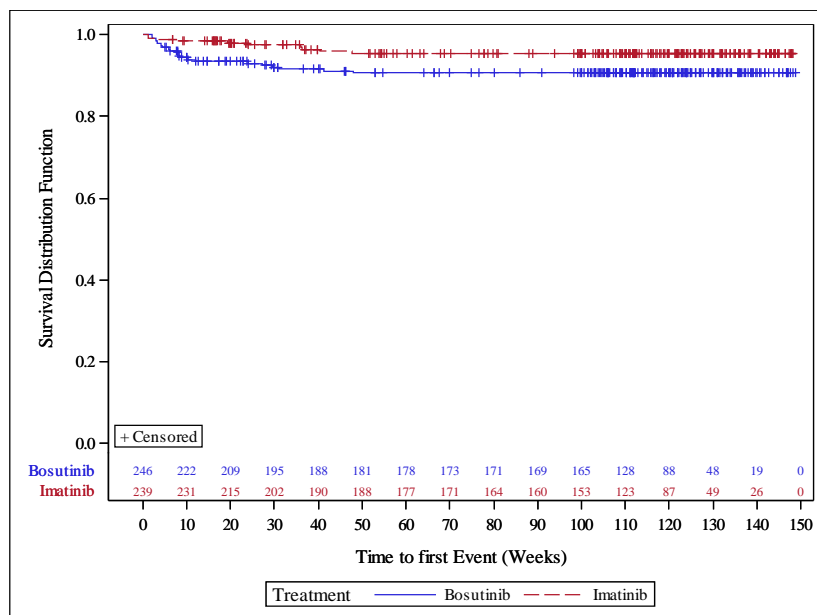


Abbildung 199: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

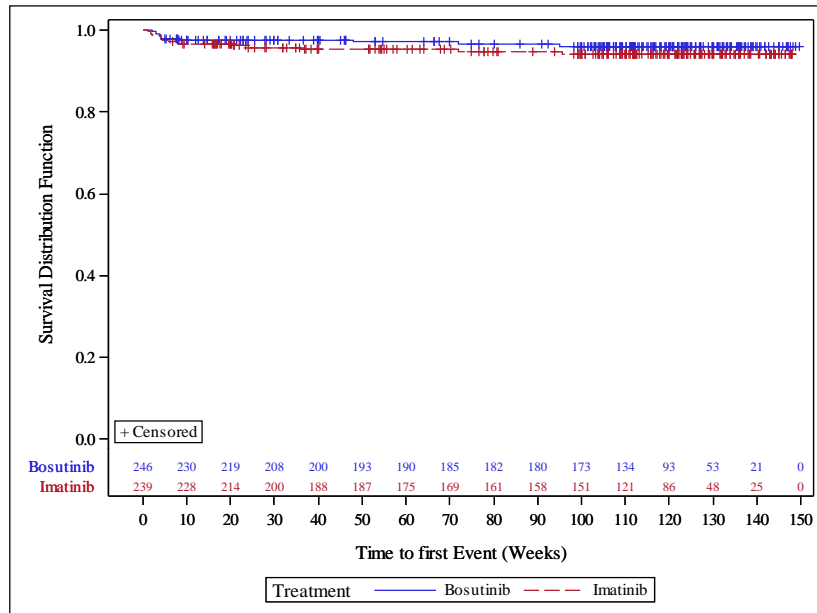


Abbildung 200: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem PT „Anämie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

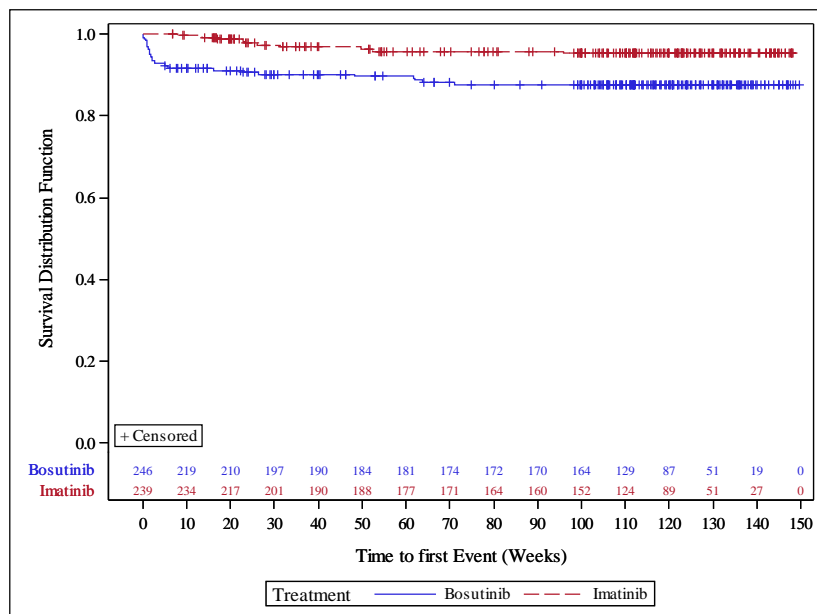


Abbildung 201: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

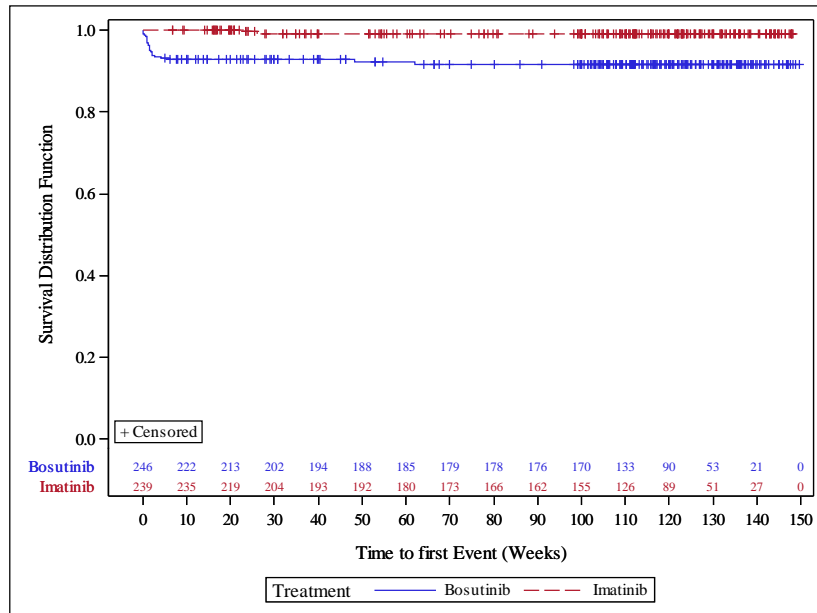


Abbildung 202: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) it dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

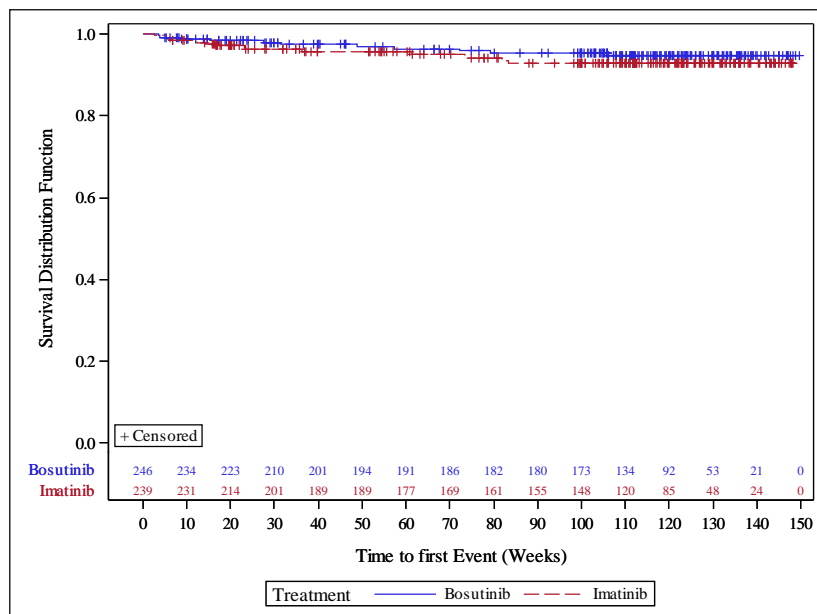


Abbildung 203: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

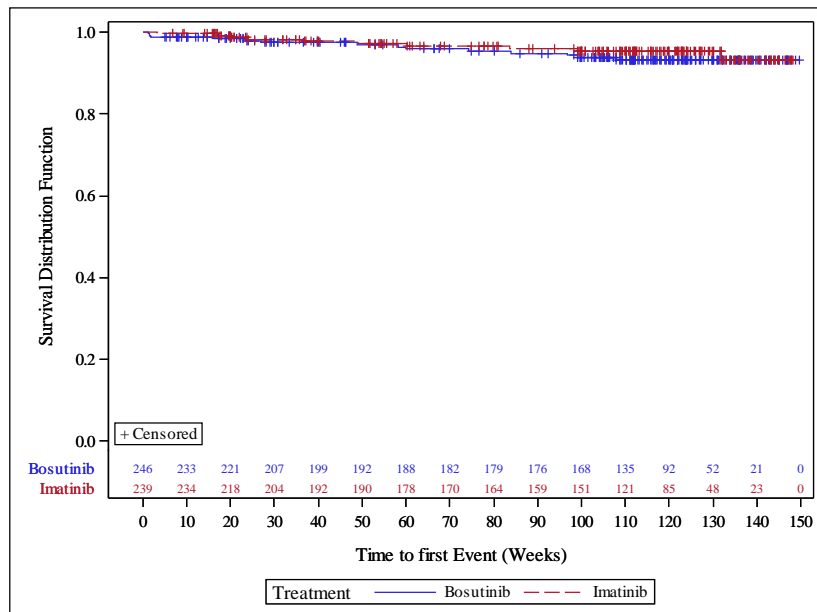


Abbildung 204: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.33 Endpunkt UE (Zum Therapieabbruch führende UE mit Inzidenz ≥ 2 % in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population

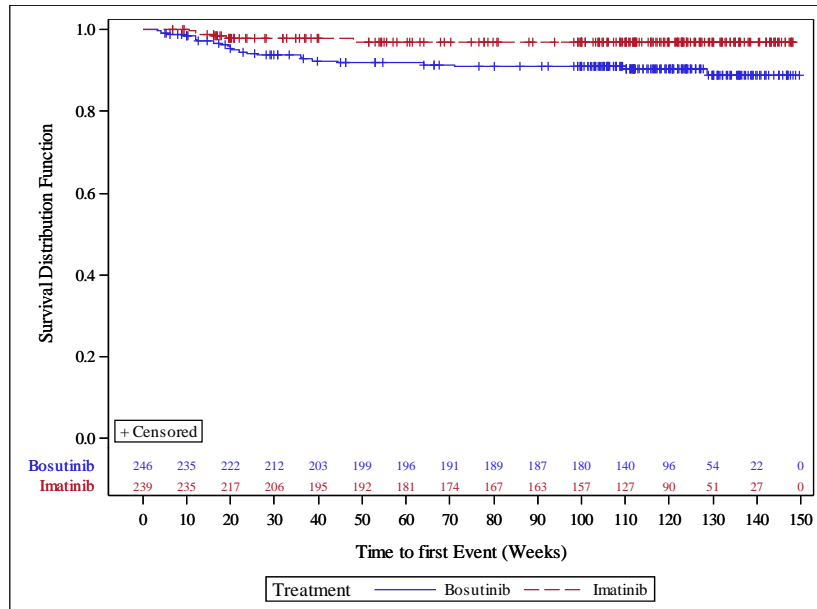


Abbildung 205: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

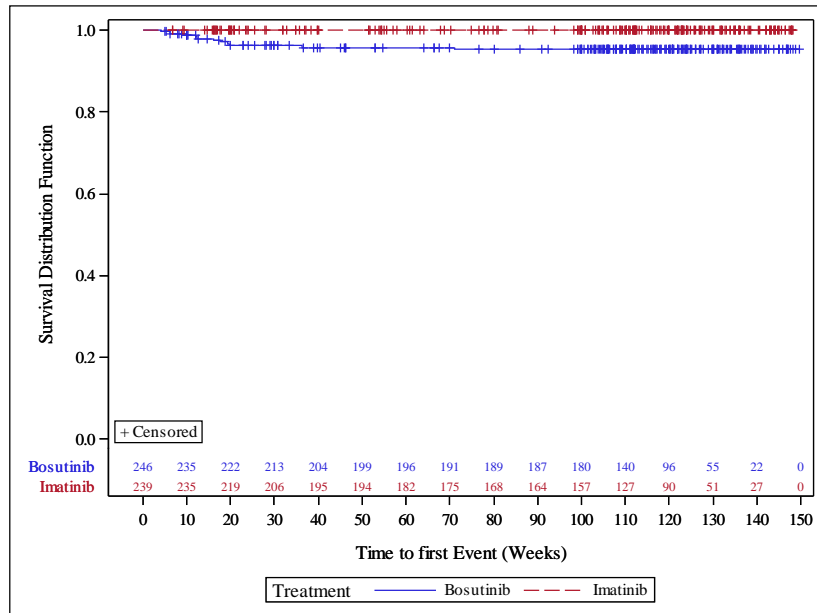


Abbildung 206: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

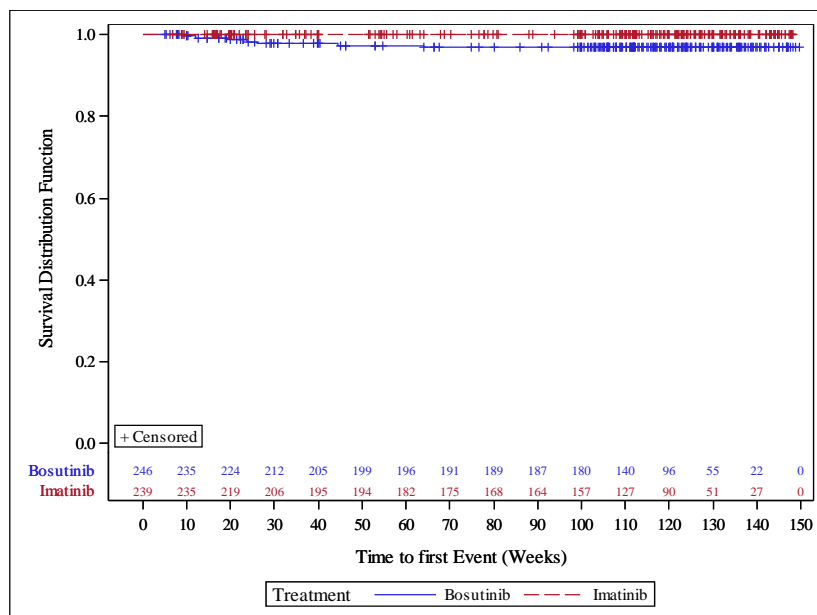


Abbildung 207: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

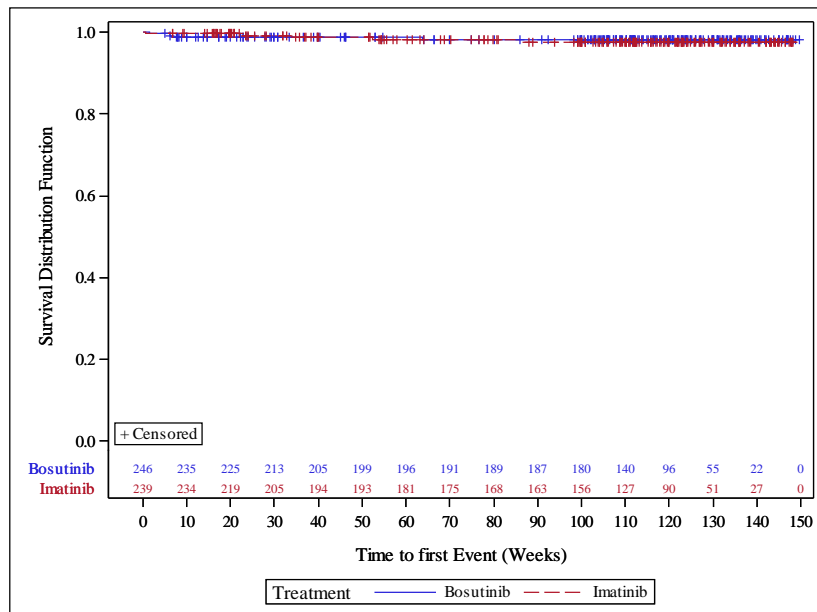


Abbildung 208: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

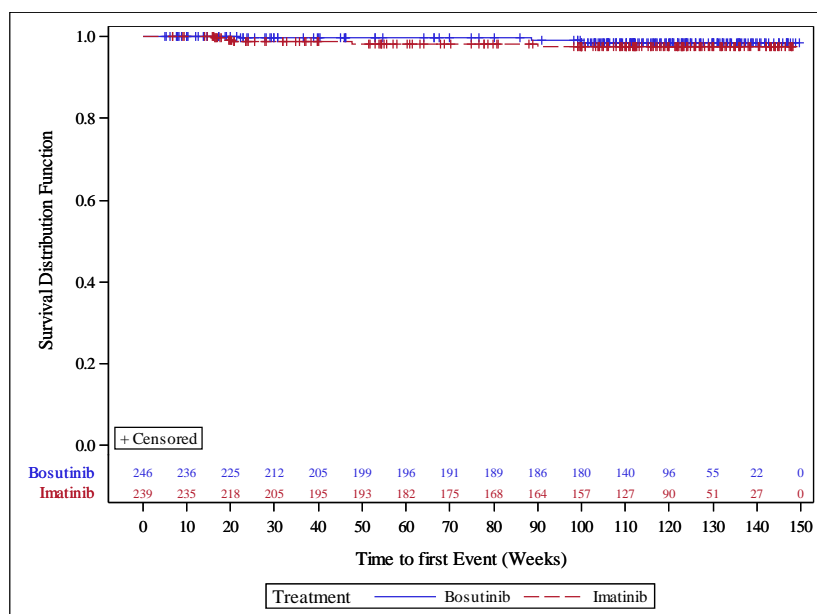


Abbildung 209: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten zum Therapieabbruch führenden UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.34 Endpunkt UE (UE mit Inzidenz $\geq 15\%$ in mindestens einem Studienarm nach SOC und PT), mITT-Population

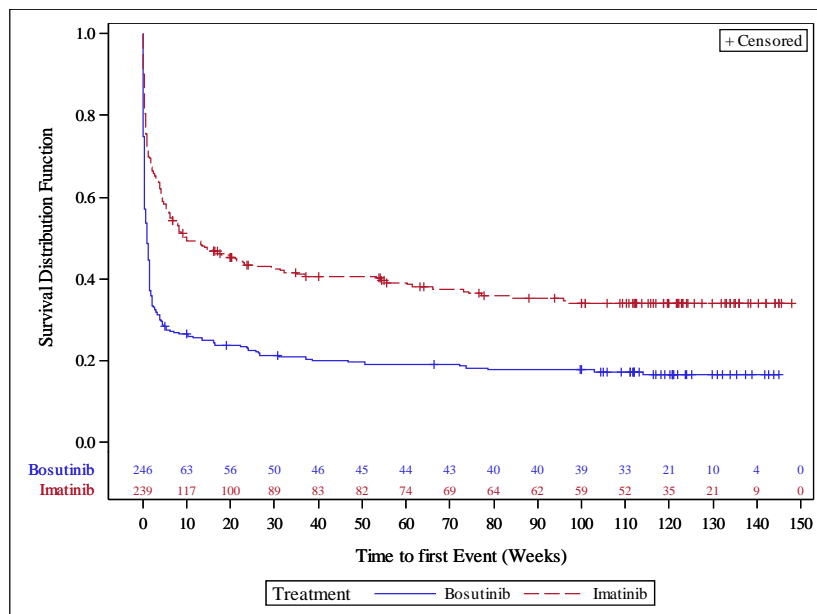


Abbildung 210: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

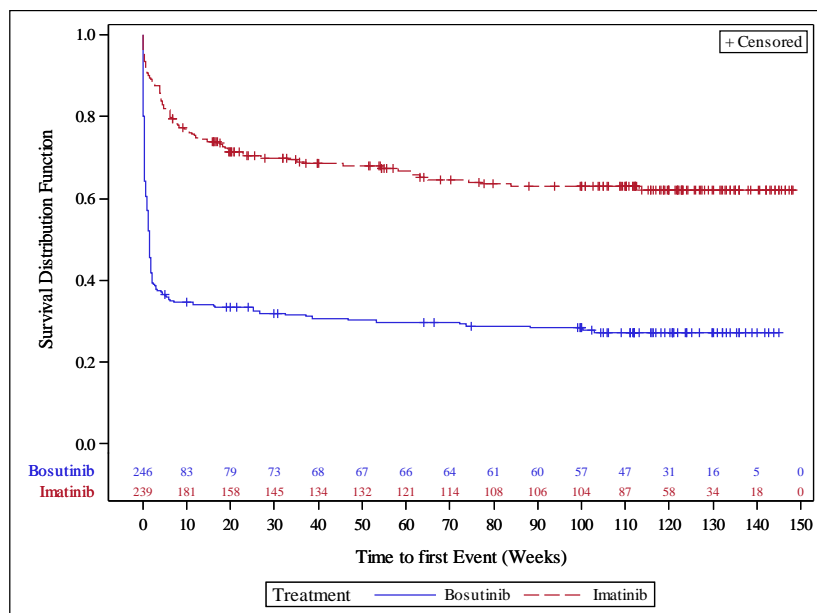


Abbildung 211: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Diarrhö“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

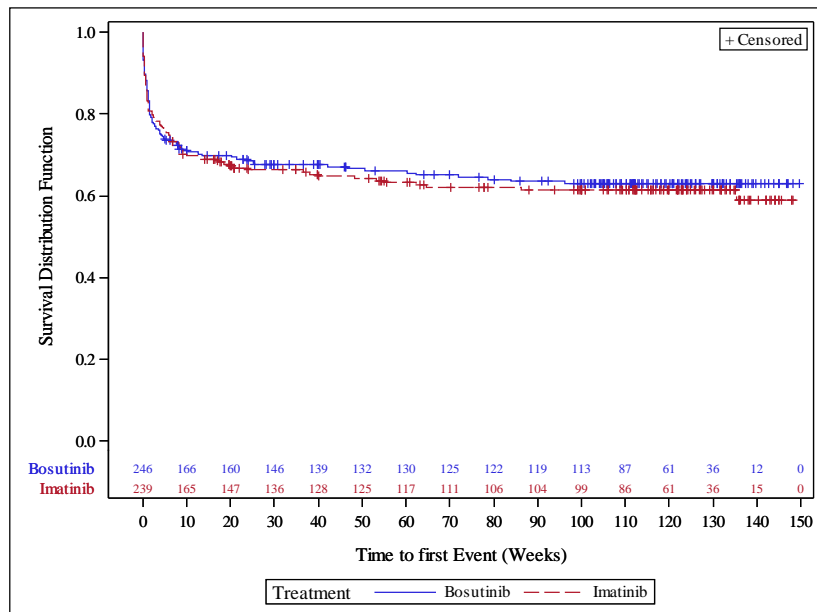


Abbildung 212: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Übelkeit“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

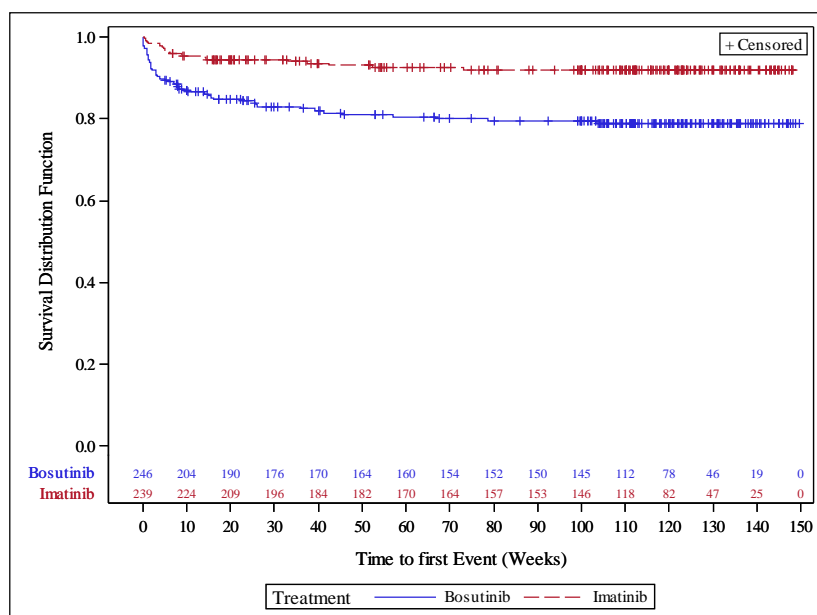


Abbildung 213: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Abdominalschmerz“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

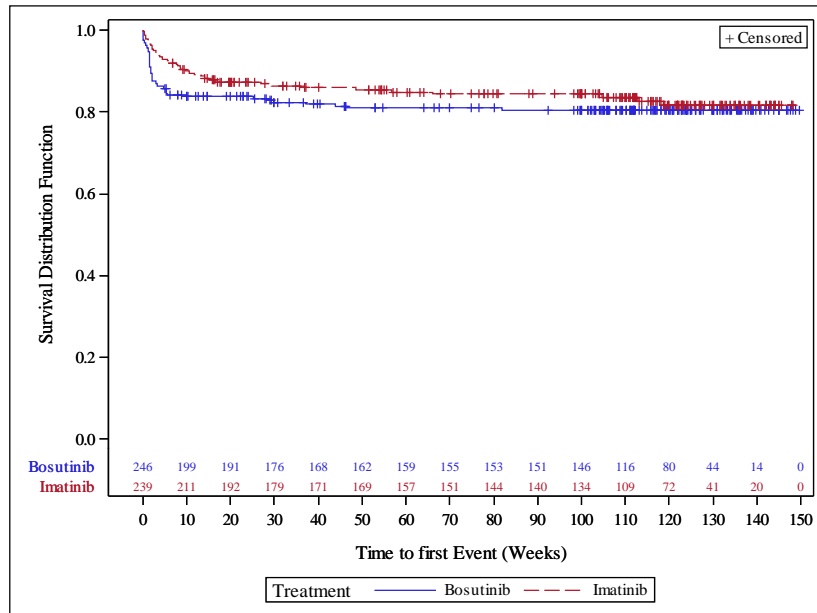


Abbildung 214: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Erbrechen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

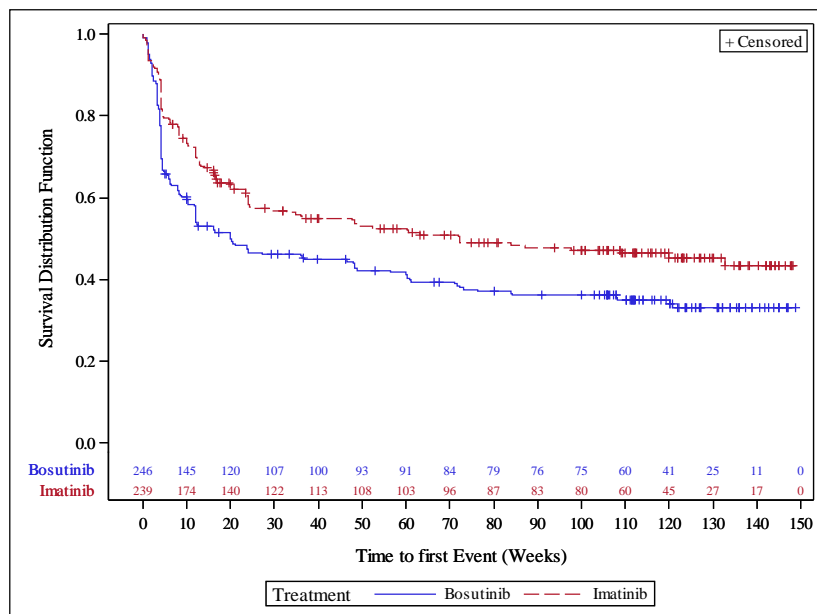


Abbildung 215: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Untersuchungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

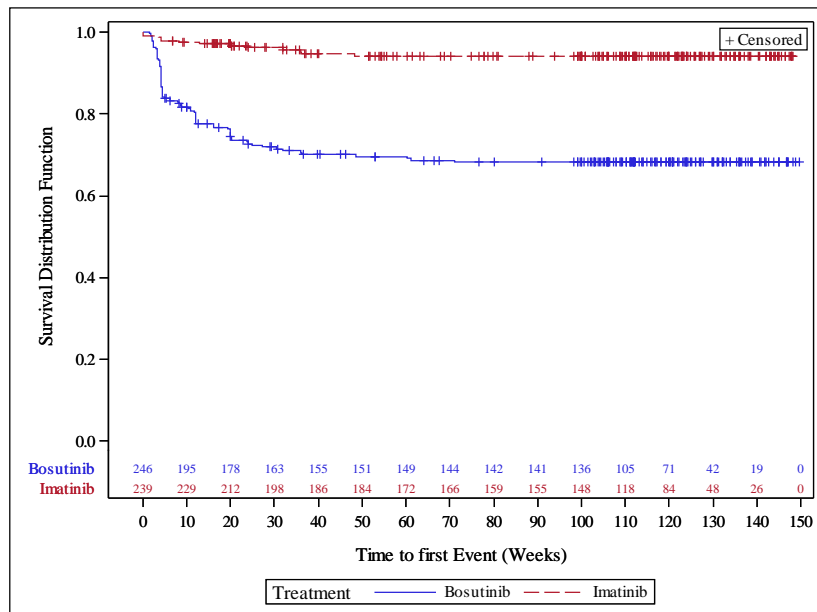


Abbildung 216: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Alaninaminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

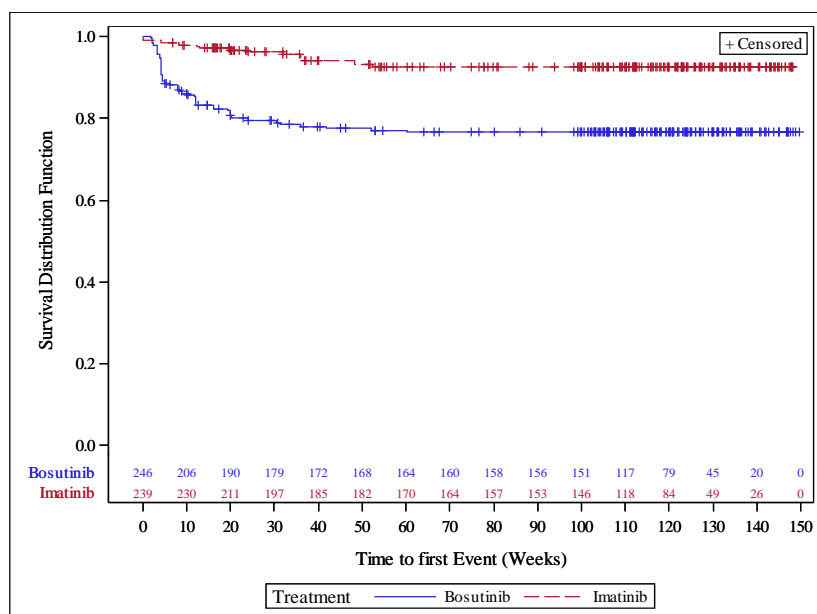


Abbildung 217: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Aspartataminotransferase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

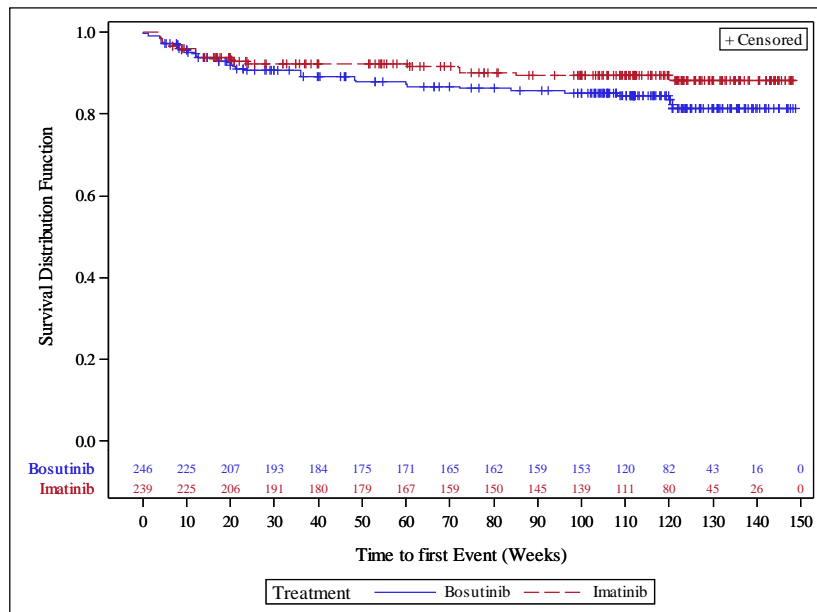


Abbildung 218: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Lipase erhöht“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

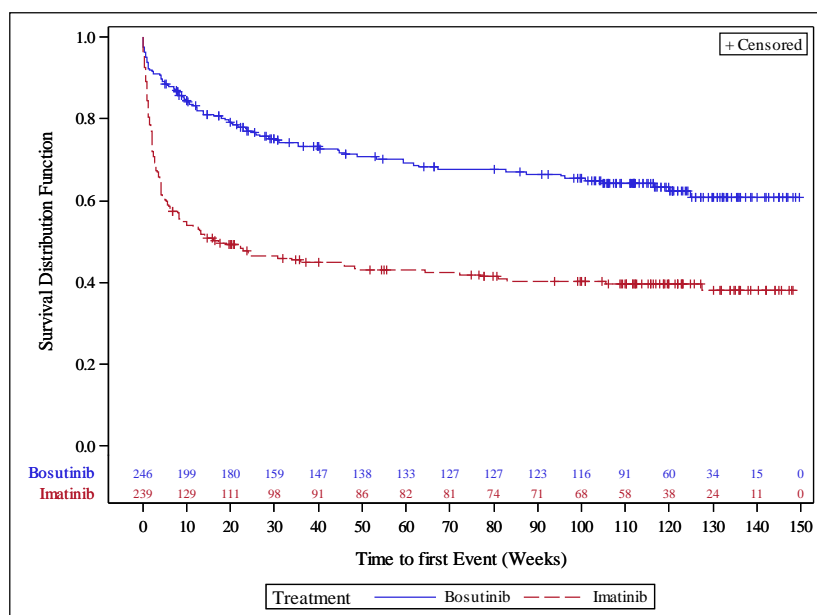


Abbildung 219: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

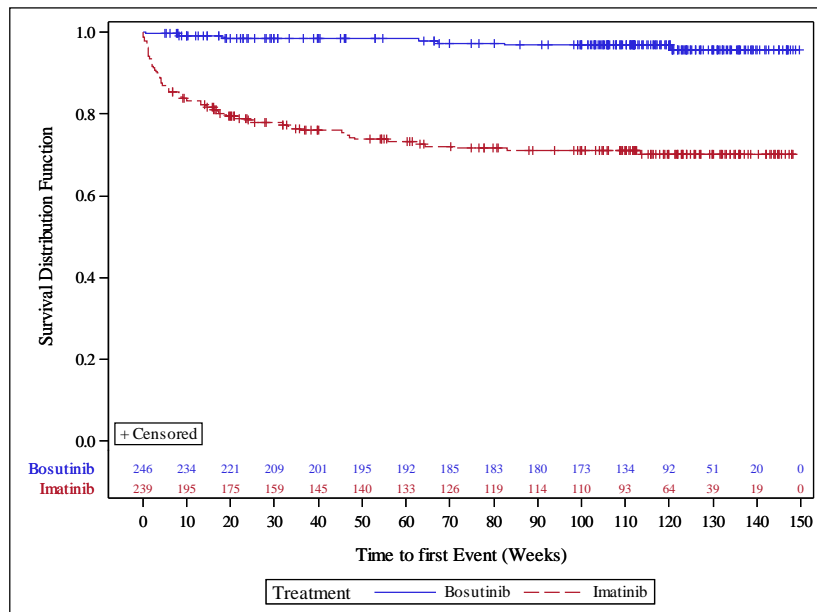


Abbildung 220: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Muskel spasmen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

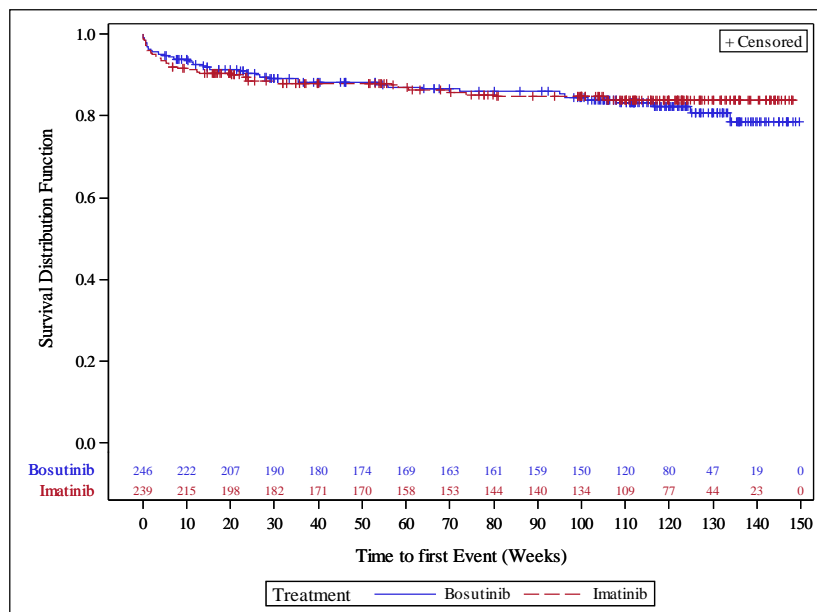


Abbildung 221: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Arthralgie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

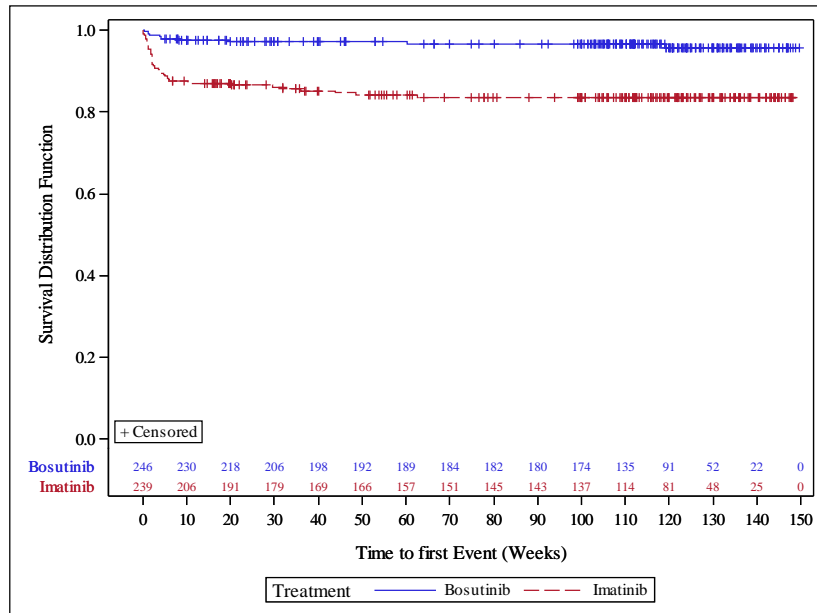


Abbildung 222: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Myalgie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

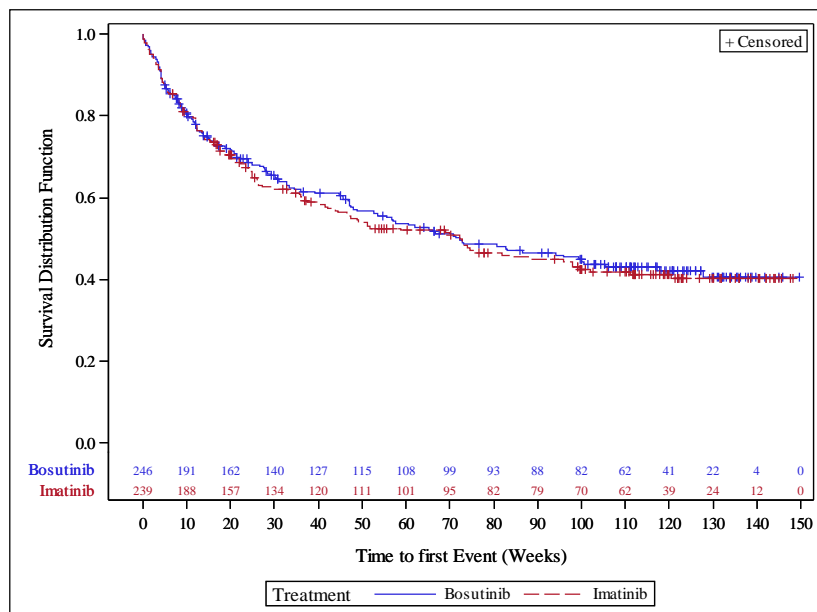


Abbildung 223: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

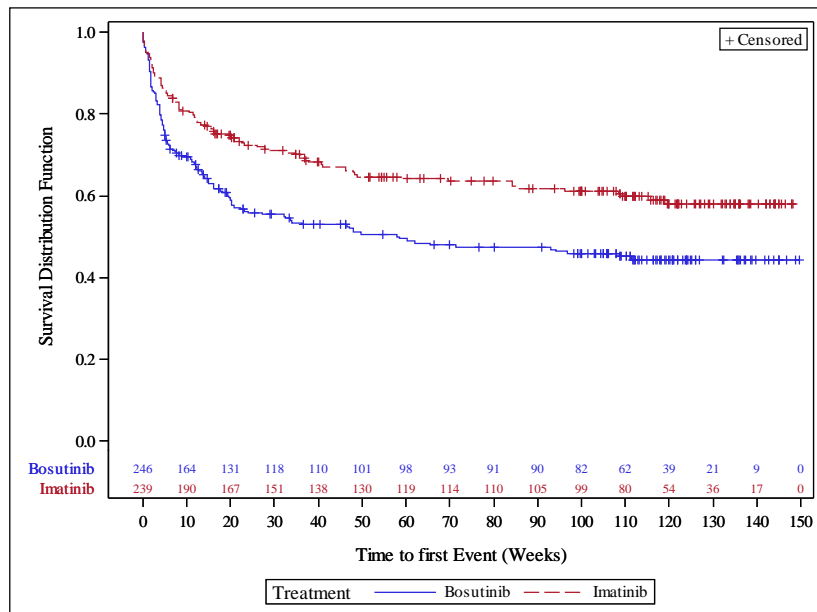


Abbildung 224: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

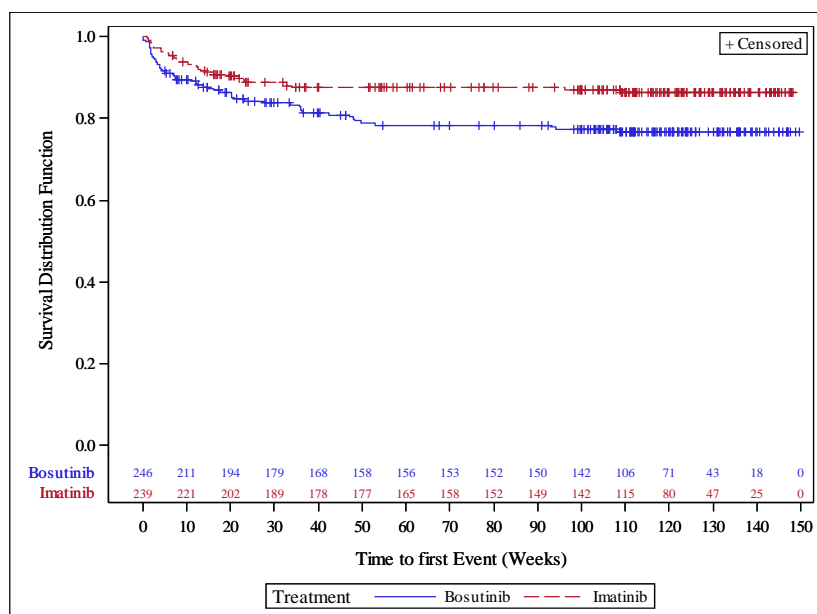


Abbildung 225: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ausschlag“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

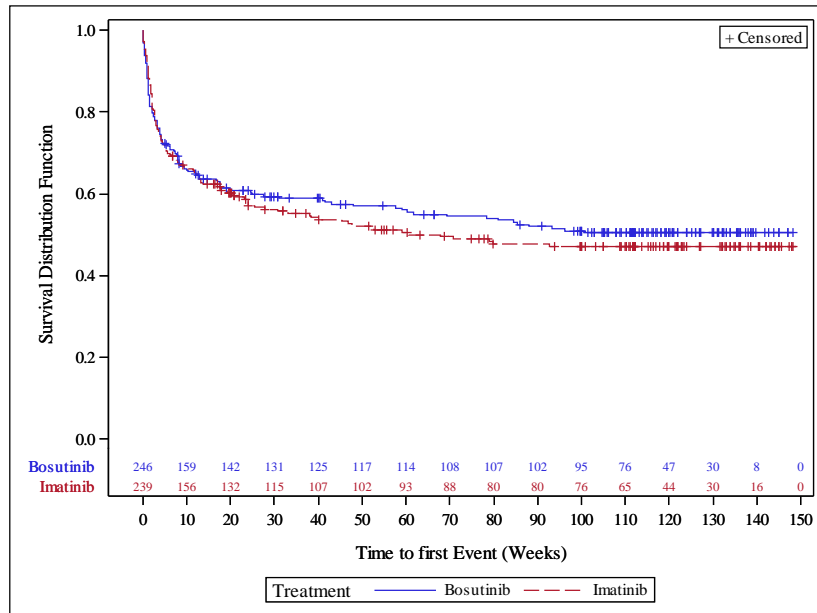


Abbildung 226: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

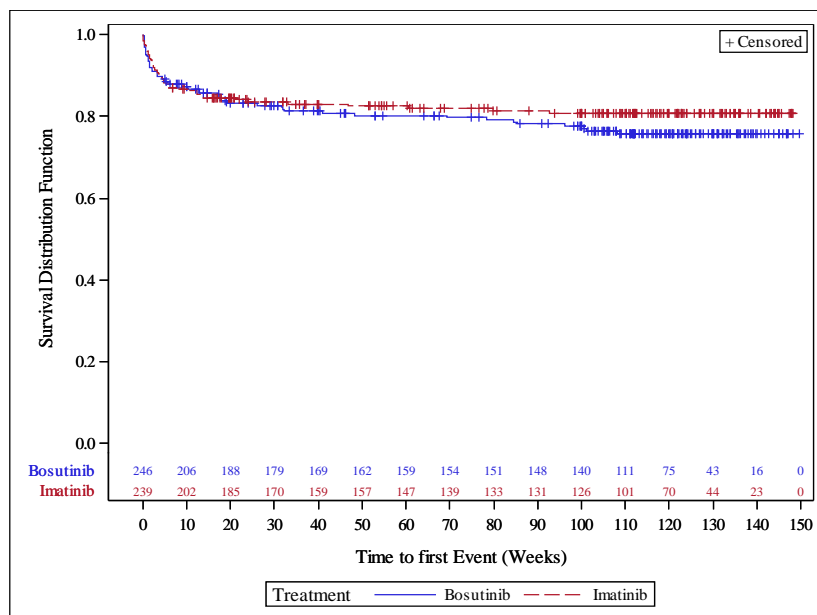


Abbildung 227: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Ermüdung“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

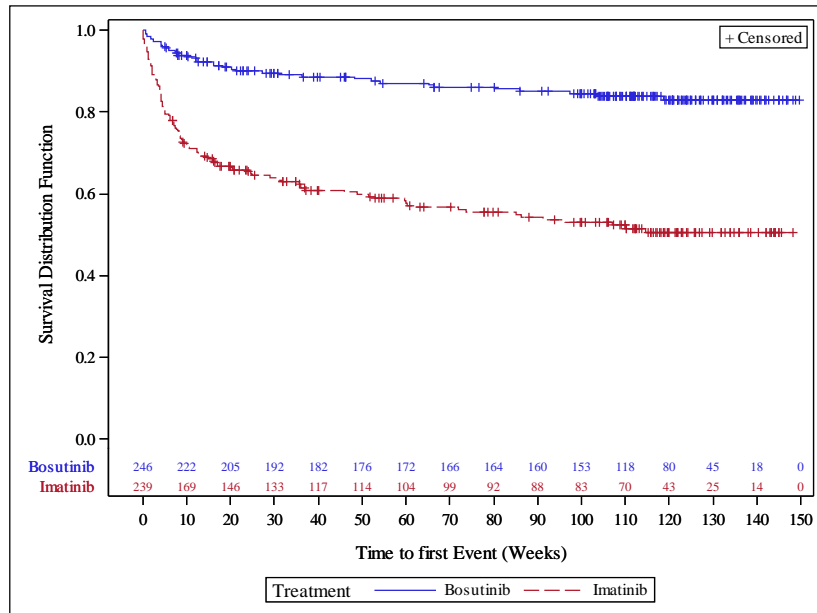


Abbildung 228: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Augenerkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

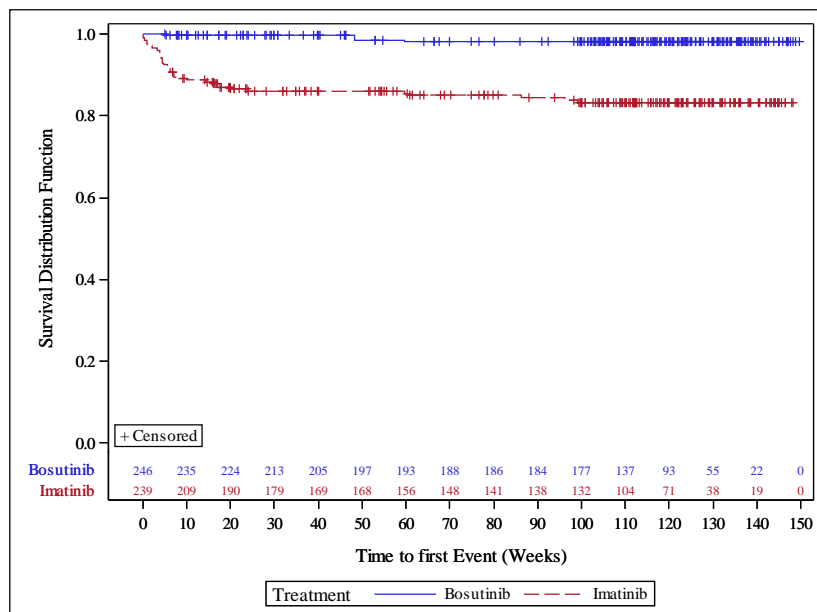


Abbildung 229: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Periorbitalödem“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

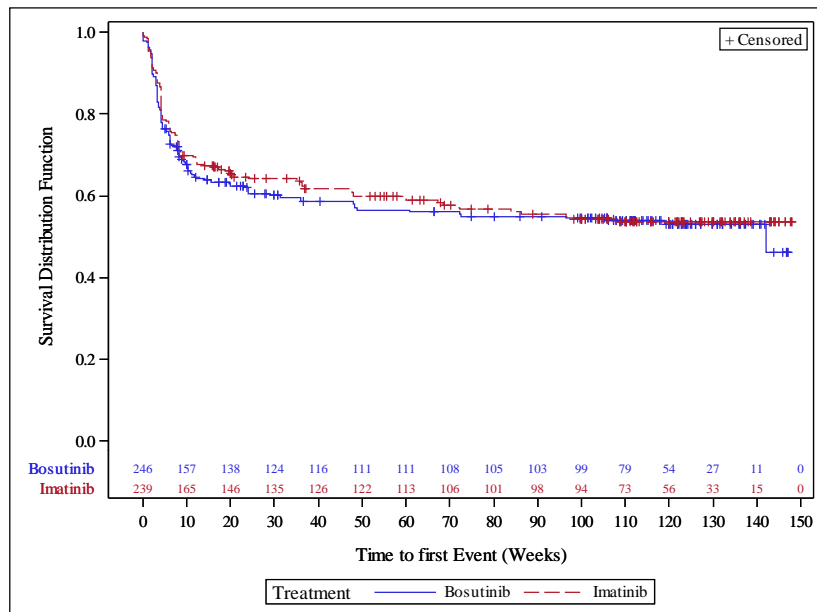


Abbildung 230: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

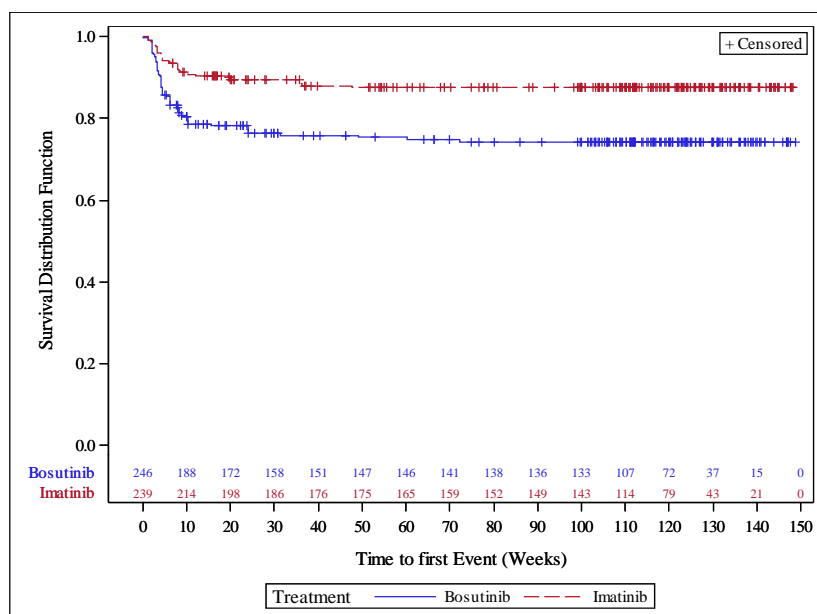


Abbildung 231: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Thrombozytopenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

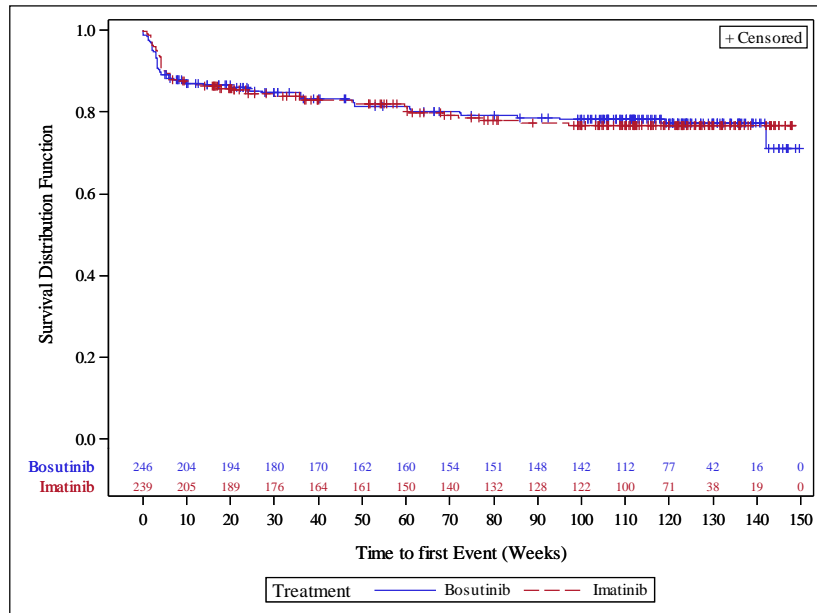


Abbildung 232: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Anämie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

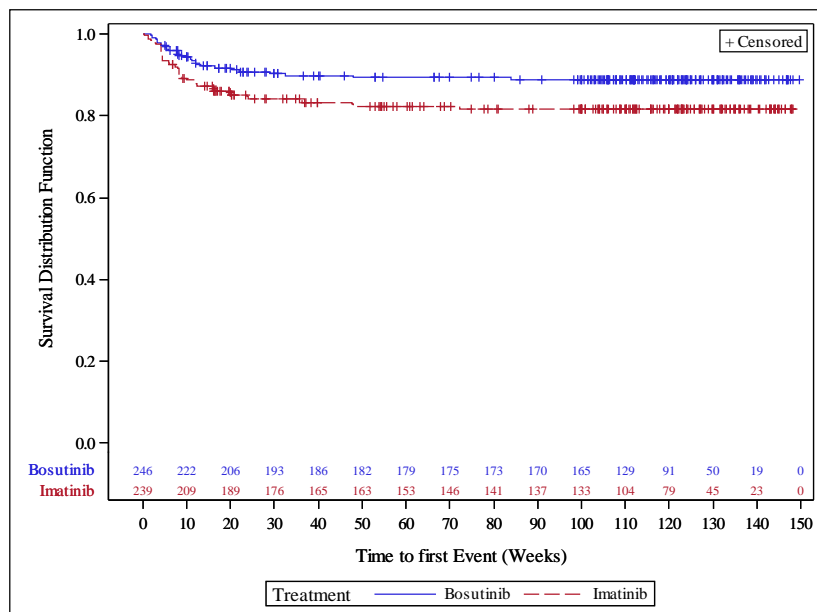


Abbildung 233: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Neutropenie“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

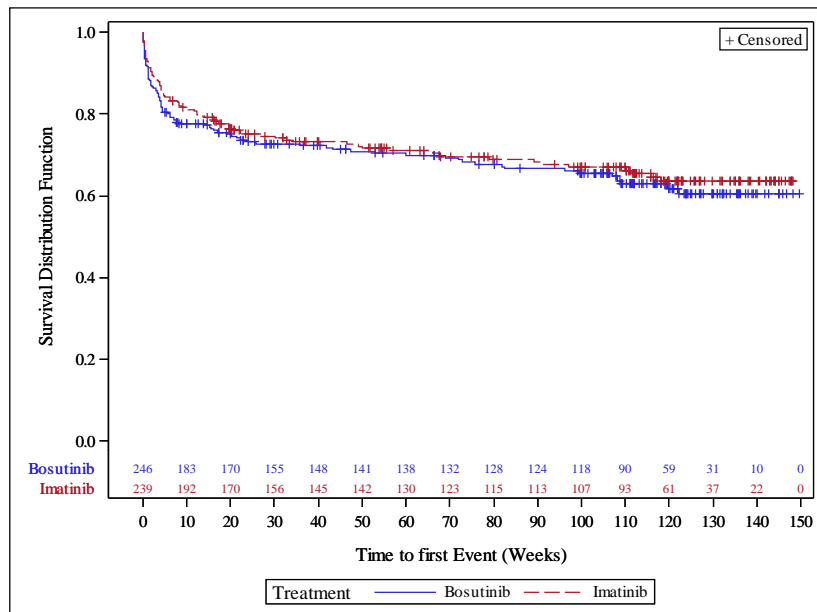


Abbildung 234: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

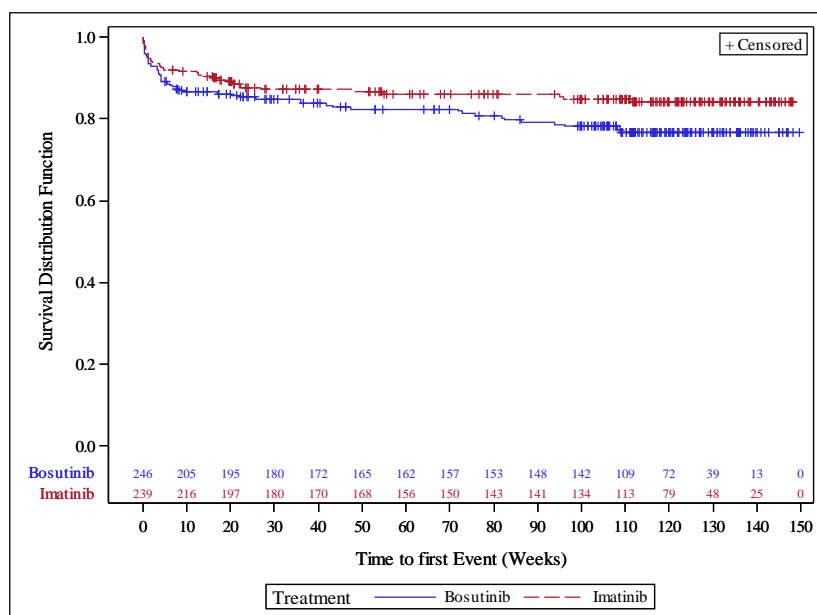


Abbildung 235: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE mit dem PT „Kopfschmerz“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

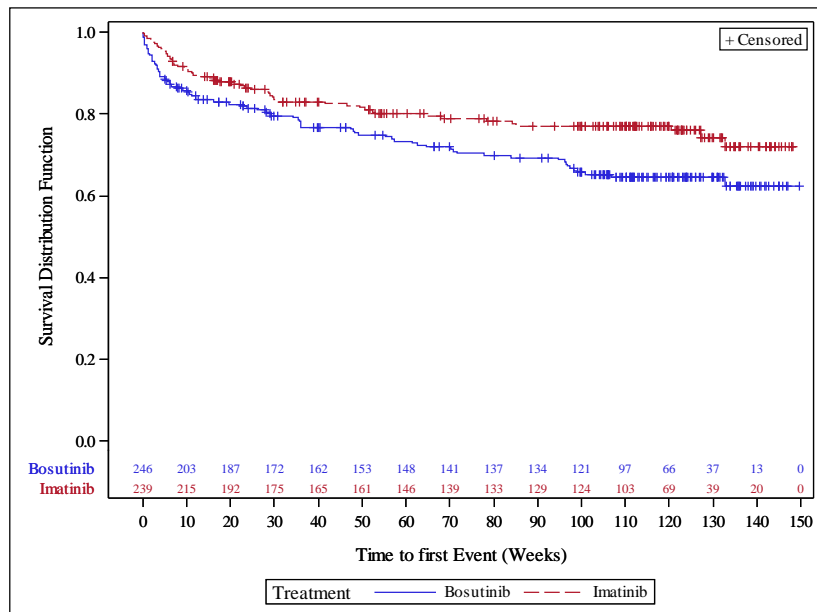


Abbildung 236: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

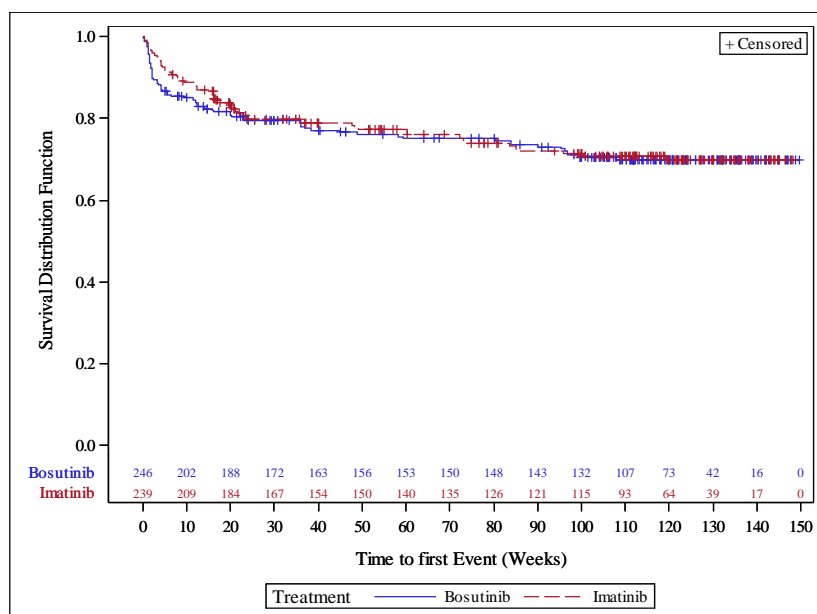


Abbildung 237: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

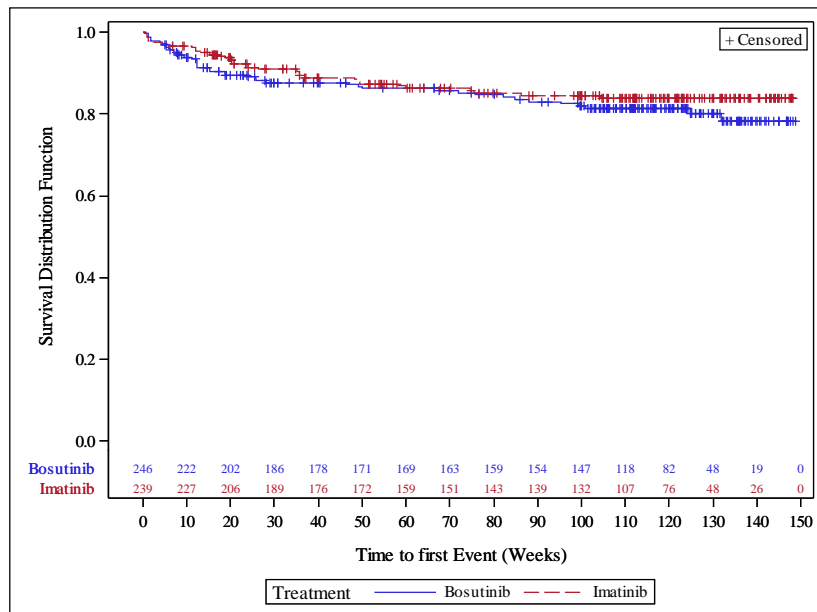


Abbildung 238: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Gefäßerkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

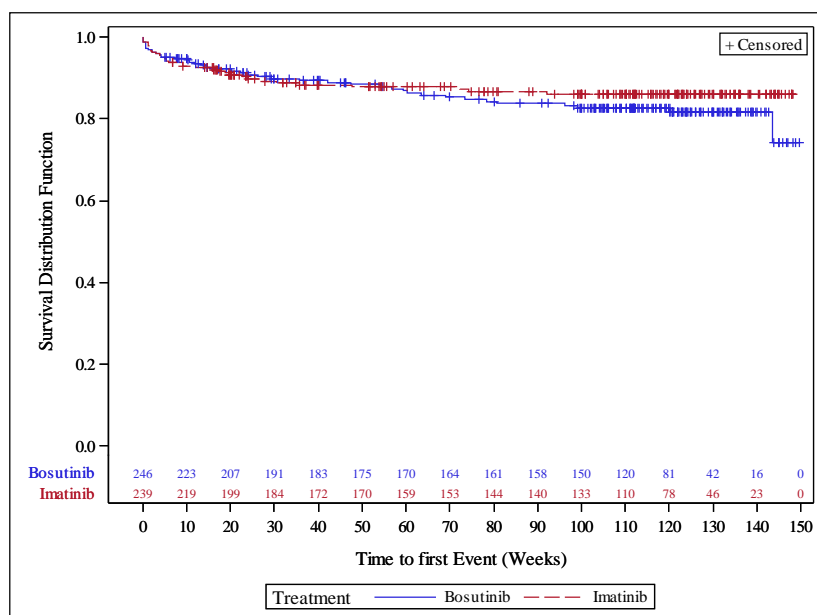


Abbildung 239: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten UE aus der SOC „Psychiatrische Erkrankungen“ in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

G.4.35 Endpunkt UE (UE von besonderem Interesse), mITT-Population

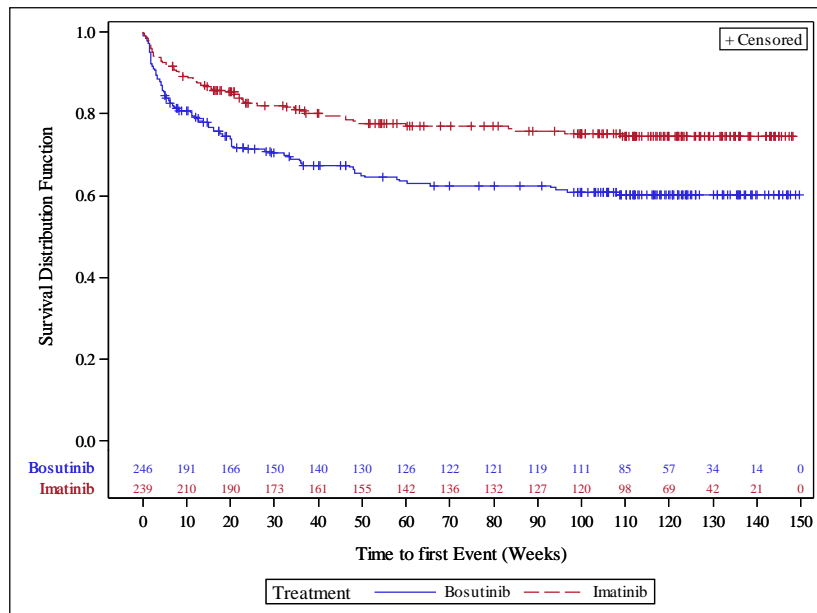


Abbildung 240: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

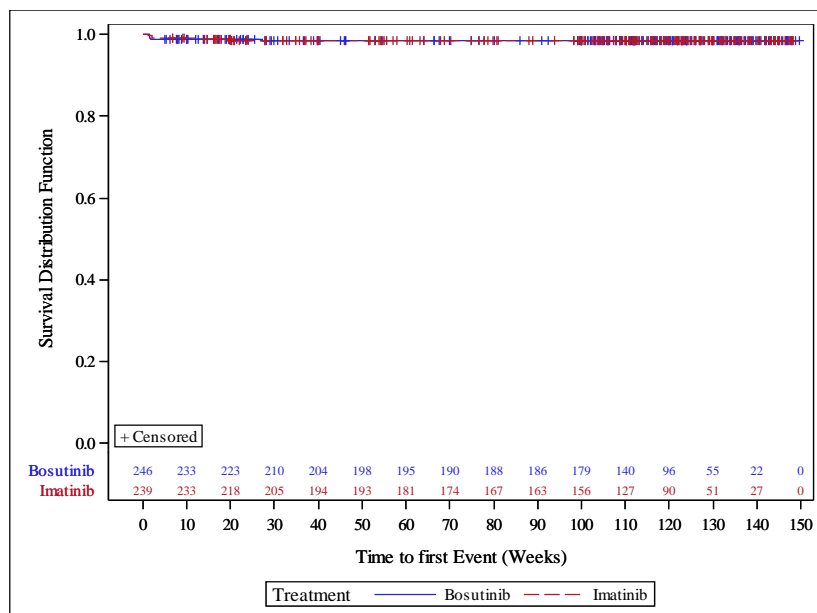


Abbildung 241: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ausschlag von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

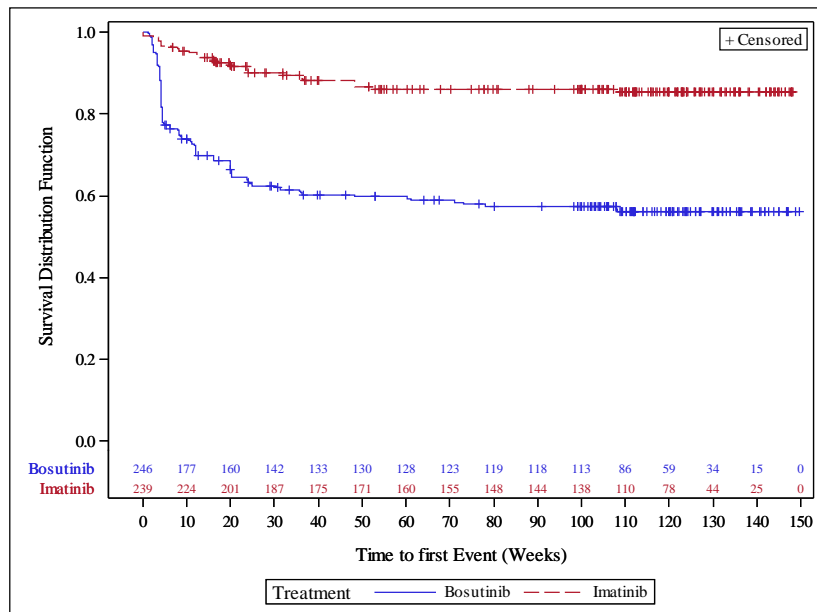


Abbildung 242: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

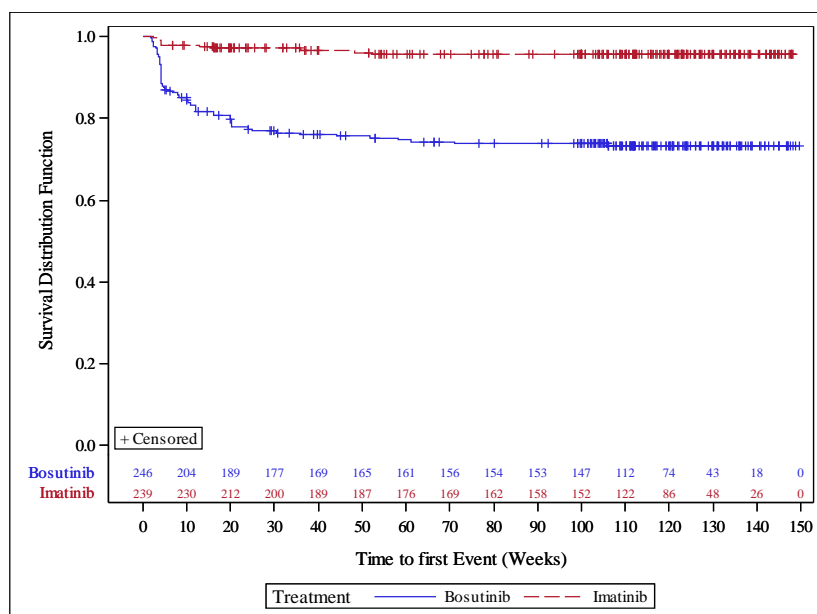


Abbildung 243: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Leberfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

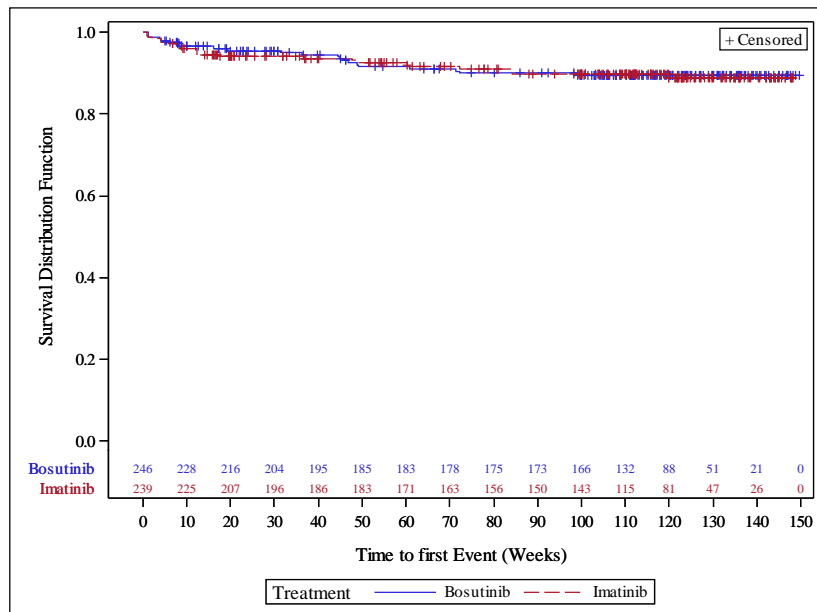


Abbildung 244: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

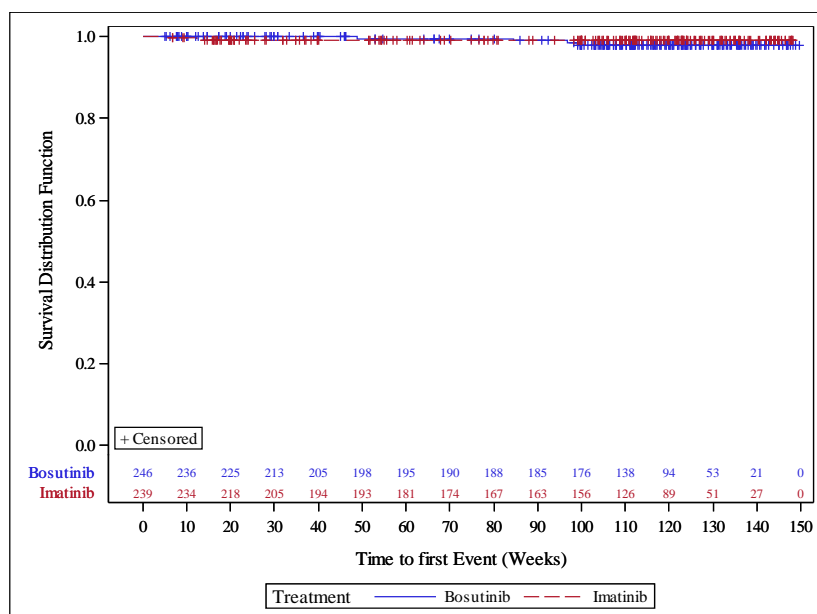


Abbildung 245: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Beeinträchtigung der Nierenfunktion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

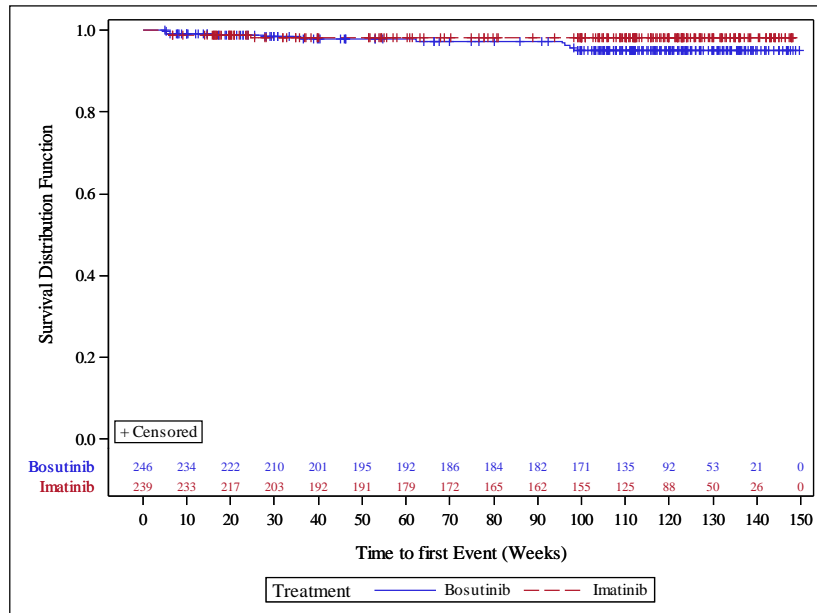


Abbildung 246: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

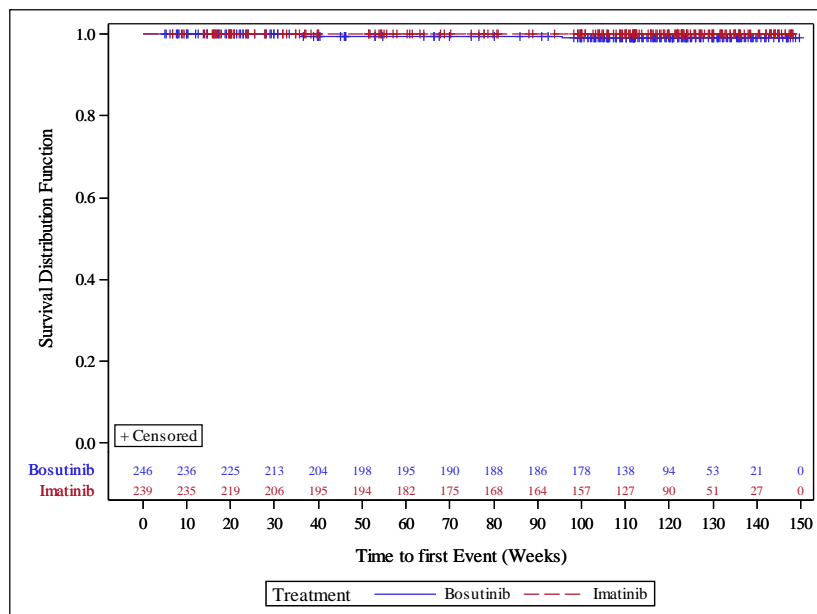


Abbildung 247: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

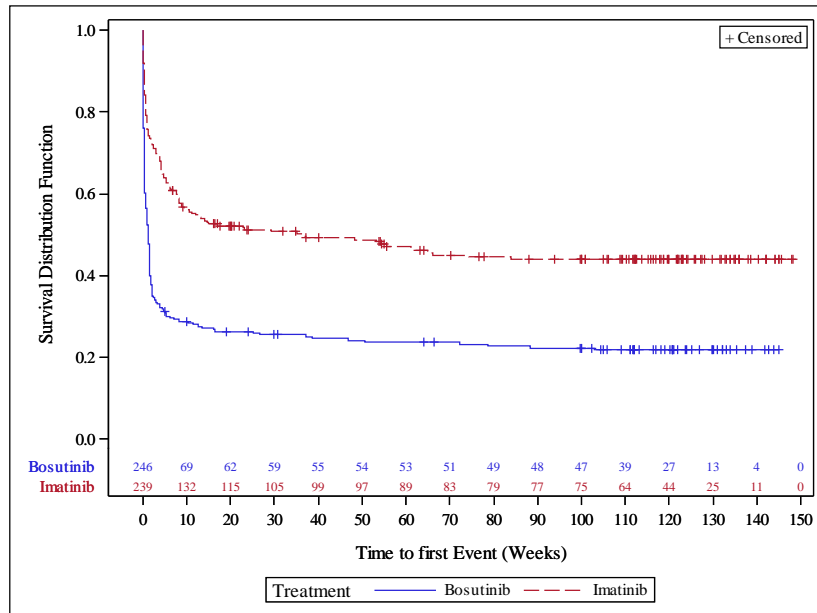


Abbildung 248: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

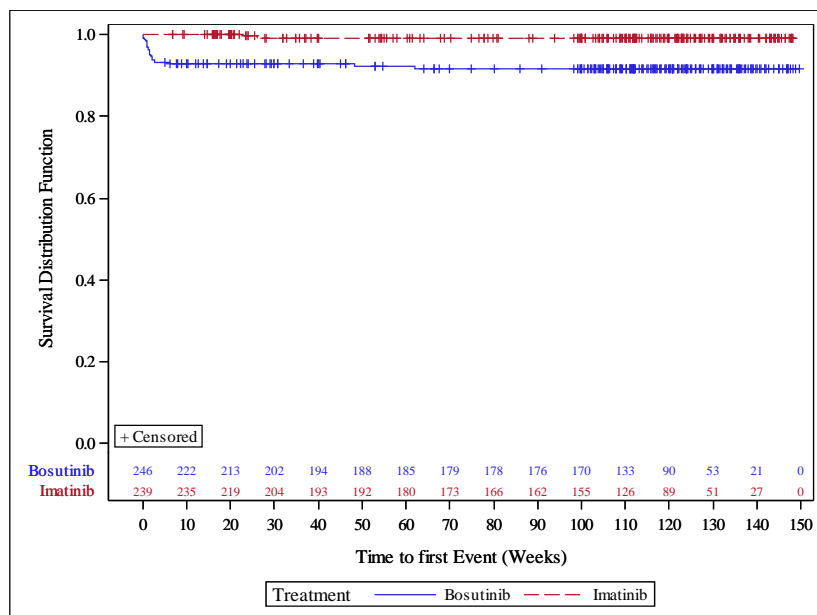


Abbildung 249: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

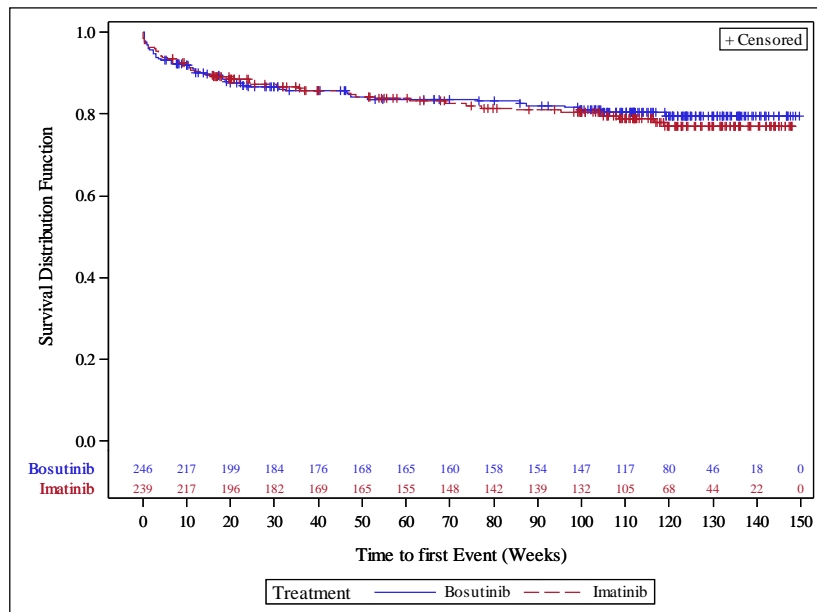


Abbildung 250: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

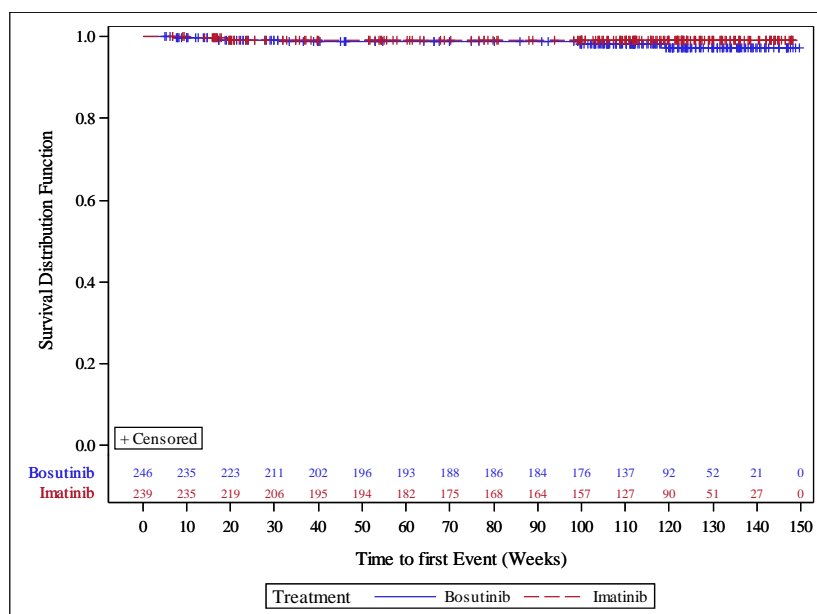


Abbildung 251: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hämorrhagie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

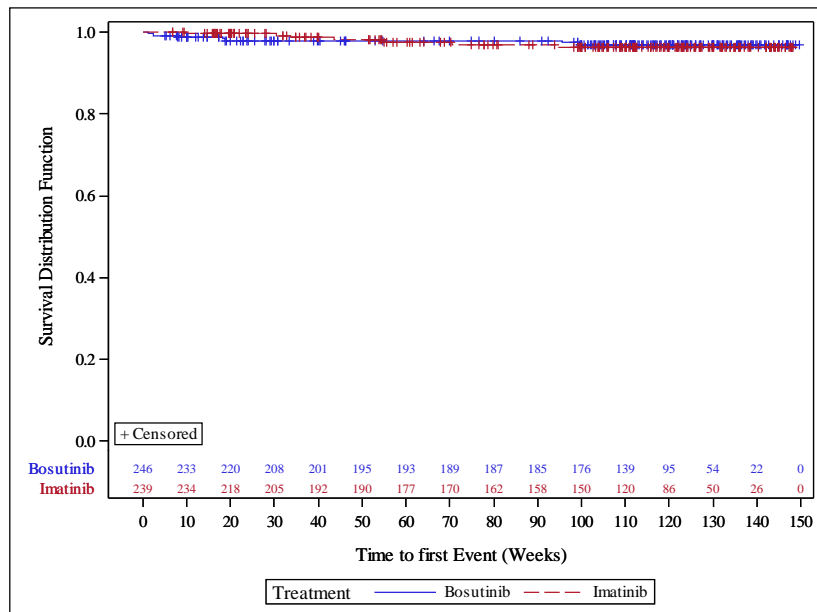


Abbildung 252: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

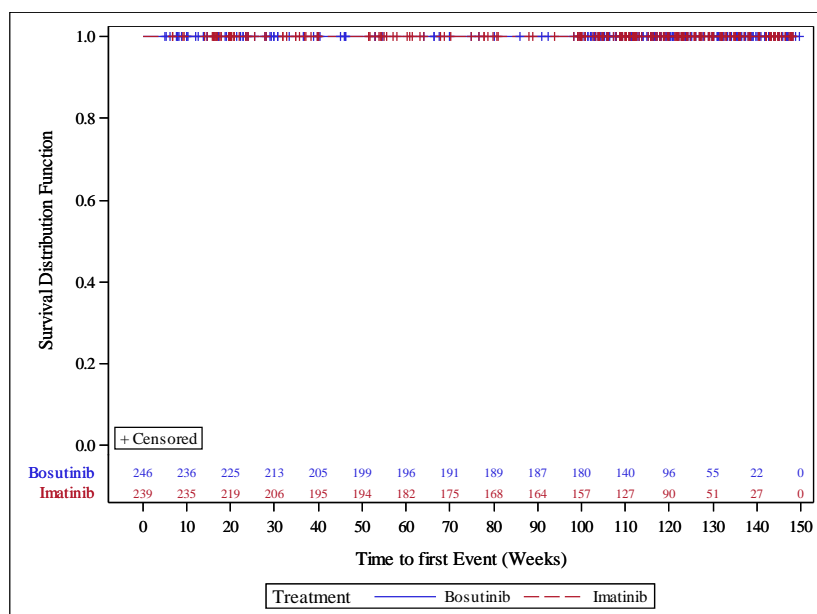


Abbildung 253: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypersensitivität von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

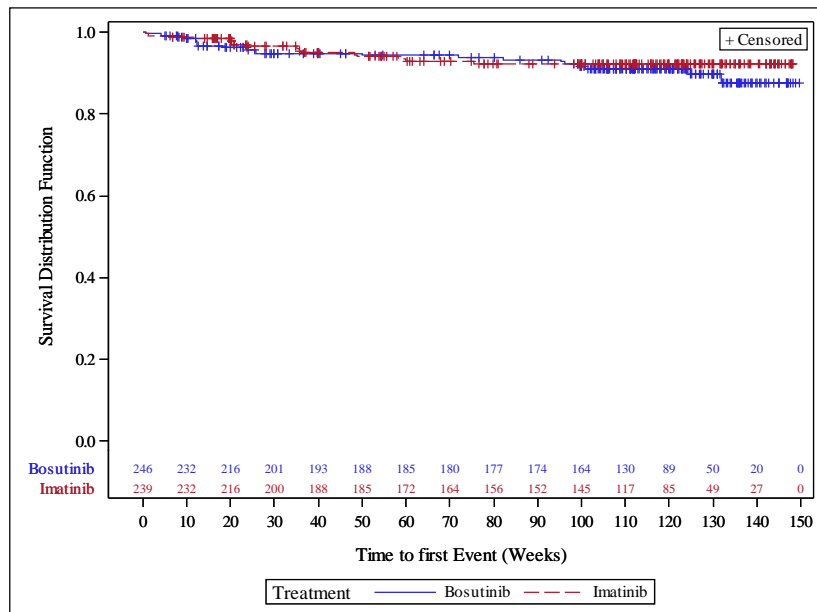


Abbildung 254: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

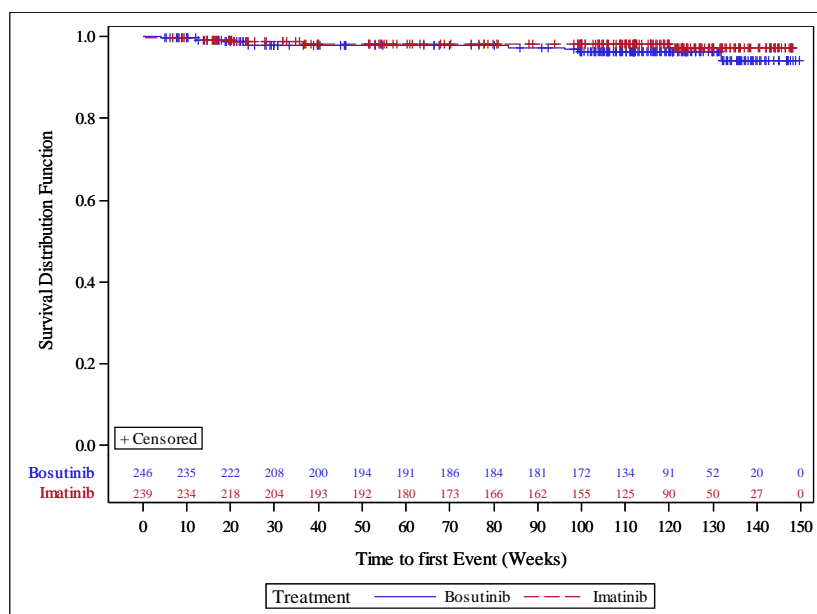


Abbildung 255: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Hypertonie von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

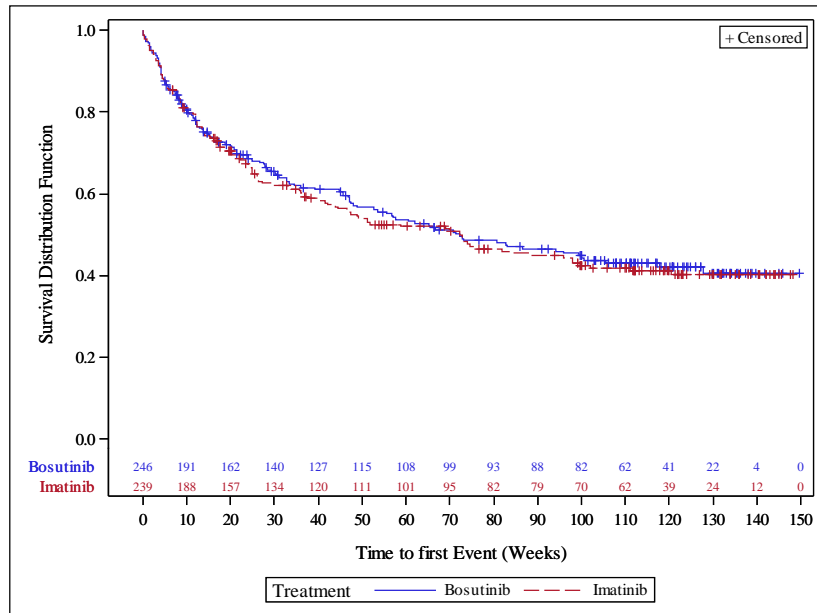


Abbildung 256: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

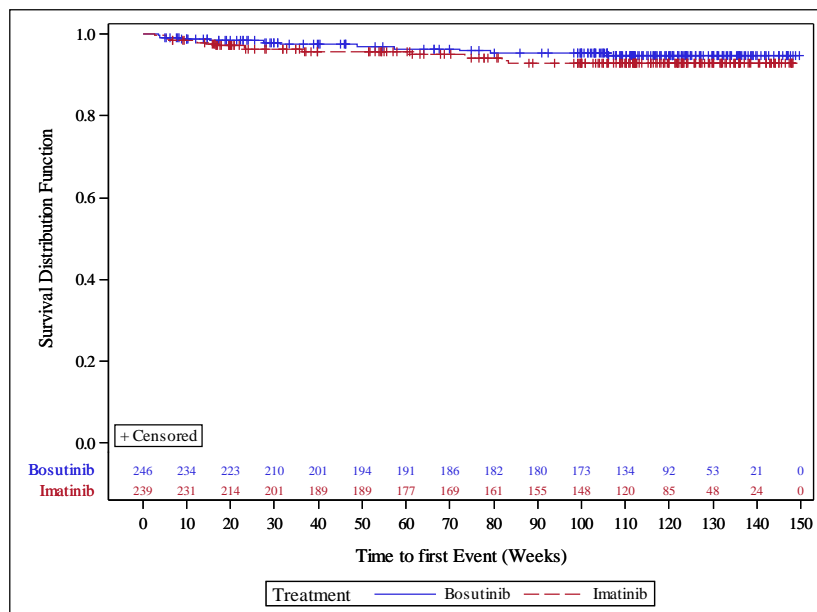


Abbildung 257: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Infektion von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

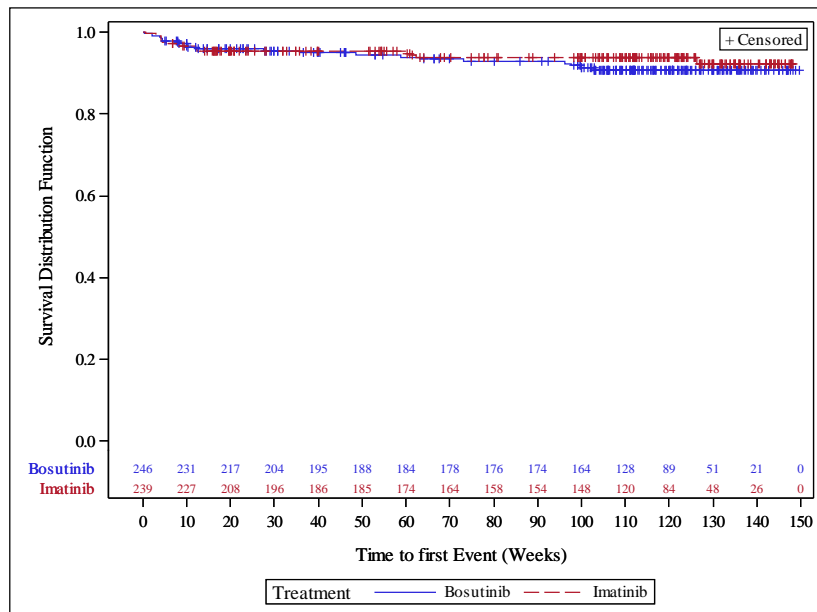


Abbildung 258: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

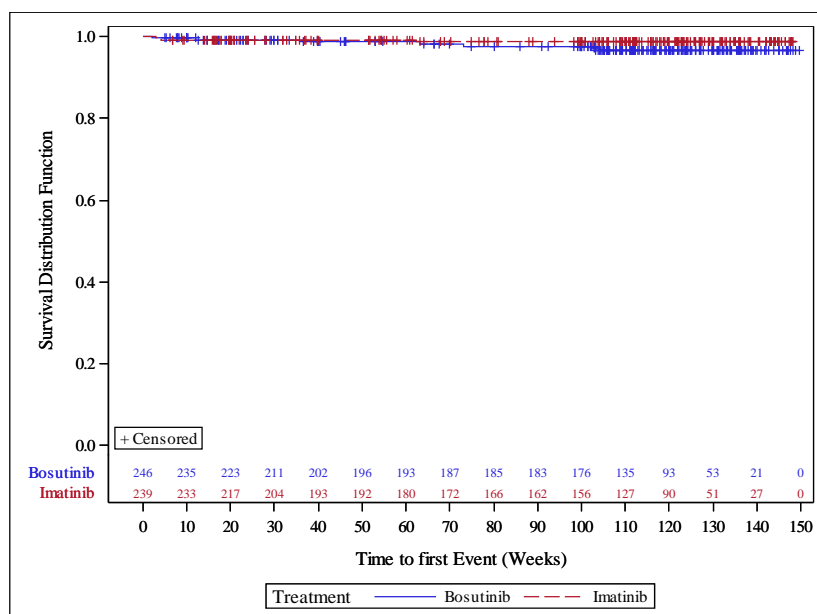


Abbildung 259: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

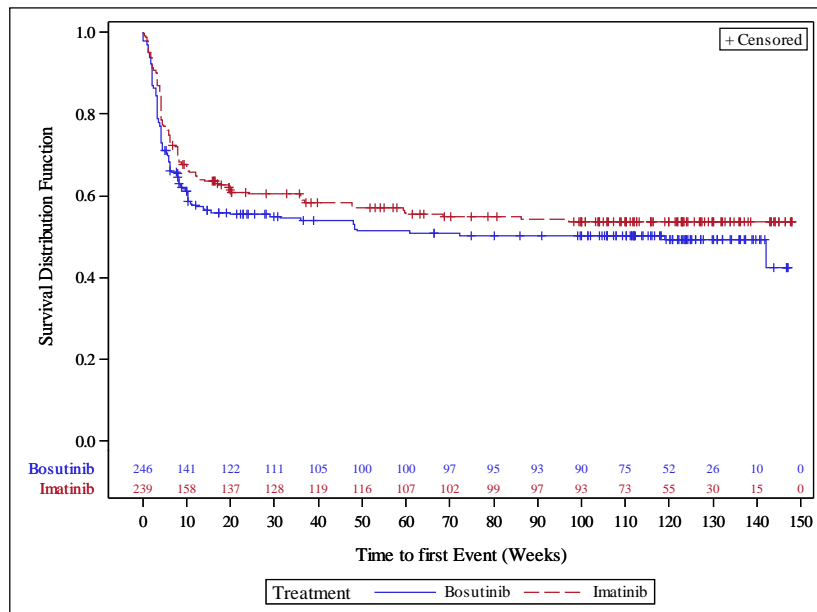


Abbildung 260: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

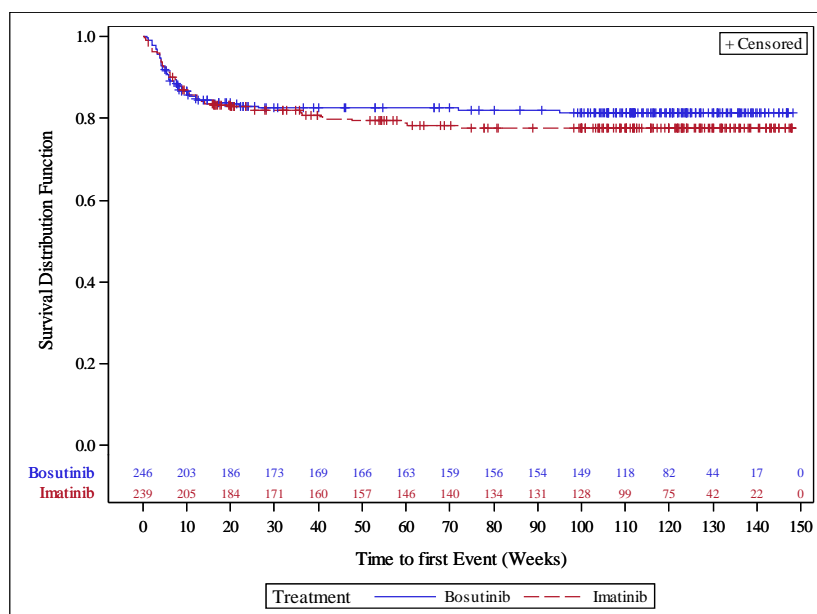


Abbildung 261: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten Myelosuppression von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

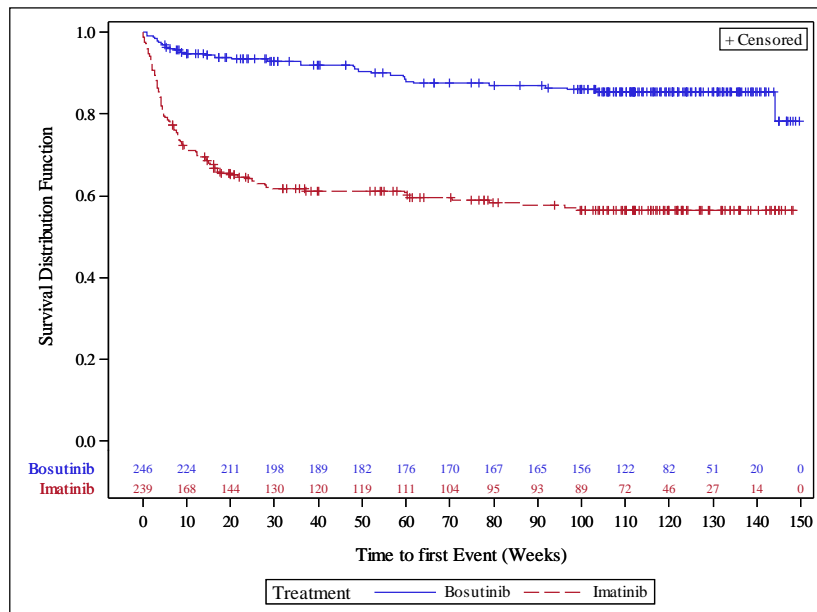


Abbildung 262: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

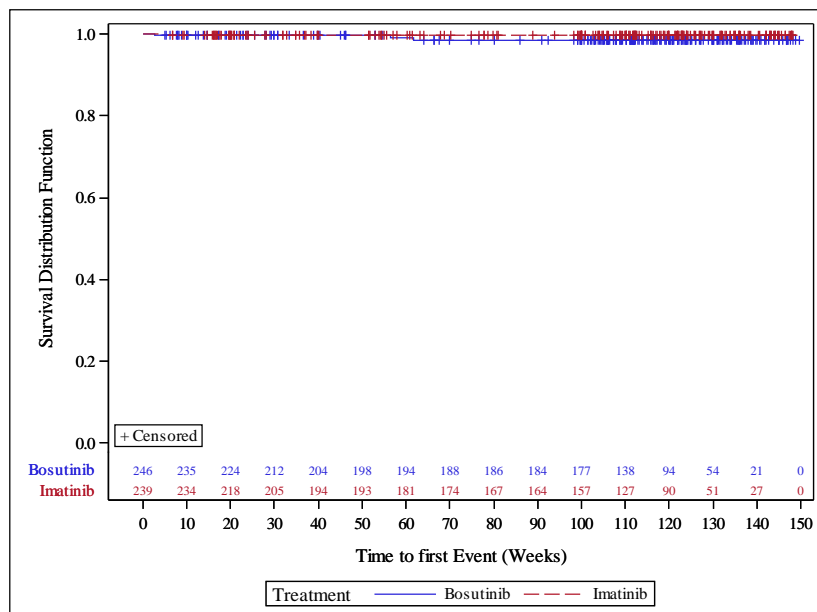


Abbildung 263: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten Ödem von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

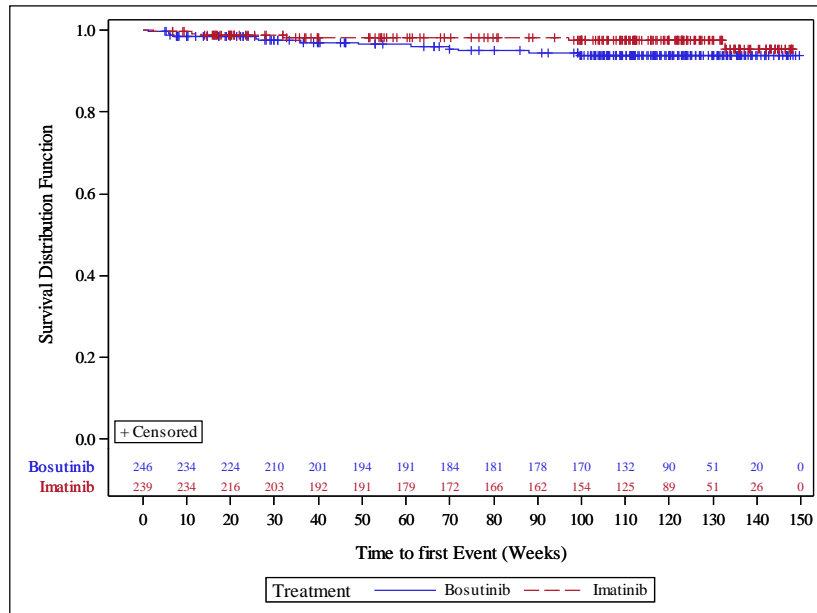


Abbildung 264: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse (jeglicher CTCAE-Grad) in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)

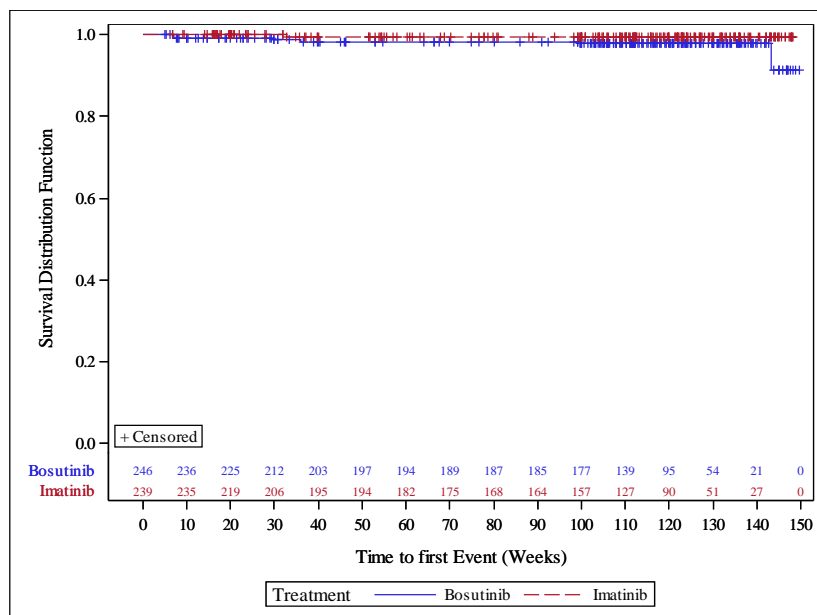


Abbildung 265: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zum ersten vaskulären Ereignis von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie BFORE, mITT-Population (Datenschnitt: 12.07.2017)