Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (VYXEOS®)

Jazz Pharmaceuticals

Modul 4A

Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapie-bedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 05.09.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 8
Abkürzungsverzeichnis ... 9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 13
4.2 Methodik ... 24
4.2.1 Fragestellung ... 24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 26
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 31
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 48
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 54
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 57
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 60
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 60
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 60
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 63
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 65
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 65
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 66
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 66
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 84
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 85
4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT ... 86
4.3.1.3.2 Ereignisfreies Überleben – RCT ... 95
4.3.1.3.3 Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben) – RCT ... 104
4.3.1.3.4 Komplettremission – RCT ... 112
4.3.1.3.5 Stammzelltransplantation – RCT ... 118

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT ... 123
4.3.1.3.7 Subgruppenanalysen – RCT ... 183
4.3.1.3.8 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 185
4.3.2 Weitere Unterlagen ... 194
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 194
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche ... 195
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche ... 195
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen ... 195
4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT ... 195
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT ... 198
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien ... 198
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 198
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 198
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien ... 199
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 199
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 200
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen ... 200
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen ... 201
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen ... 201
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen ... 201
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen ... 201
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen ... 202
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen ... 202
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 202
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 202
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 204
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 210
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 210
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 210
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 211
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 211
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 211
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 213
4.7 Referenzliste ... 213
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 222
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 224
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 225
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 226

Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 227
Zuordnung 240
Datenanalyse..... 240
Follow-Up..... 240
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 241

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301 bezüglich patientenrelevanter Endpunkte 19
Tabelle 4-2: Nebenwirkungen von Daunorubicin und Cytarabin gemäß Fachinformation 42
Tabelle 4-3: Charakteristika der Studienpopulationen der CPX-351-Studien 49
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 61
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 63
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 65
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 66
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 67
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 69
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 70
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 71
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 84
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85
Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamtüberleben“ 87
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 88
Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie) 90
Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes „Ereignisfreies Überleben“ 97
Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98
Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie) 101
Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt „Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)“ 106
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 108

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie) 110

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt „Komplettremission“ 114

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Komplettremission“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 115

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Komplettremission“ nach der Induktionstherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie) 117

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt „Stammzelltransplantation“ 119

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Stammzelltransplantation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 120

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Stammzelltransplantation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie) 121

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 125

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 127

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz UEs gesamt, schwere UEs (Grad ≥3), SUEs, UEs, die zum Studienabbruch führten, und frühe Sterblichkeit 131

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von UEs (Grad 1-5) nach SOK (mindestens 5% der Patienten pro SOK in einer der Gruppen) 133

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz schwerer UEs (Grad 3-5) nach SOK (mindestens 5% der Patienten pro SOK in einer der Gruppen) 135

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Häufige schwere UEs (Grad 3-5) nach PT bei mindestens 5% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen 137

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Grad 5 UEs (Tod in Zusammenhang mit einem UE bei mindestens 1% der Patienten einer Gruppe pro SOK oder PT) 139

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Häufige schwerwiegende UEs nach PT bei mindestens 2% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen 141

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Infektionen (UE von besonderem Interesse) 144

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Blutungsereignissen (UE von besonderem Interesse) 147

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von kardialen Ereignissen (UE von besonderem Interesse) 149

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz gastrointestinaler UEs (UE von besonderem Interesse) 152

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von anaphylaktischen und Überempfindlichkeitsreaktionen 154

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Gefäßerkrankungen 155

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Erkrankungen des Nervensystems 157

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Augenerkrankungen 159

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes 160

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Hämatologische Toxizität nach Schweregrad 162

Tabelle 4-47: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 1. Induktionszyklus 166

Tabelle 4-48: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 2. Induktionszyklus 170

Tabelle 4-49: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 1. Konsolidierungszyklus 174

Tabelle 4-50: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 2. Konsolidierungszyklus 177

Tabelle 4-51: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 1. Induktionszyklus 179

Tabelle 4-52: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 2. Induktionszyklus 180

Tabelle 4-53: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 1. Konsolidierungszyklus 181

Tabelle 4-54: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 2.Konsolidierungszyklus 181

Tabelle 4-55: Inzidenz von Grad 3-4 und Grad 5 UEs während der Behandlungsphasen..... 182

Tabelle 4-56: Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben 184
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301 192
Tabelle 4-58: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 195
Tabelle 4-59: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 196
Tabelle 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 196
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 197
Tabelle 4-62: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 197
Tabelle 4-63: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 199
Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 199
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 200
Tabelle 4-66: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 201
Tabelle 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens 210
Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLTR03010-301 228
Tabelle 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung> 242

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel 64
Abbildung 2: Design der Studie CLTR0310-301 73
Abbildung 3: Remissionsraten nach Behandlungsschemata bei Patienten mit t- und s-AML [23]. 78
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT; Primäranalyse) 91
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (Per-Protokoll-Analyse) 92
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT; Sensitivitätsanalyse) 93
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Stammzellempfängern (ITT) 94
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT) 102
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT, Sensitivitätsanalyse) 103
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) 111
Abbildung 11: Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse (UEs). 130
Abbildung 12: Zeit bis zur Erholung der Leukozytenzahl (≥1.000/µl) nach der letzten Induktion (ITT) 165
Abbildung 13: Zeit bis zur Erholung der Thrombozytenzahl (≥100.000/µl) nach der letzten Induktion (ITT) 165
Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Stratifizierungsschichten (ITT Population CLTR0310-301) 184
Abbildung 15: Anteil der Patienten mit einer Response (ITT Population, Studie CLTR0310-301). 185
Abbildung 16: Patientenfluss der Studie CLTR0310-301 240

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
µl	Mikroliter
Abs.	Absatz
ALL	Akute lymphatische Leukämie
ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AMLCG	(German) AML Cooperative Group
AML-MDS	Akute myeloische Leukämie mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
Ara-C	Cytarabin
AST	Aspartat-Aminotransferase
CEBPA	CCAAT/enhancer binding protein α
CFR	Code of Federal Regulations
CMMoL	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CONSORT	Gemeinsame Standards für die Beschreibung von Studien (Consolidated Standards of Reporting Trials)
CPX-351	VYXEOS, liposomales Daunorubicin und Cytarabin in einem molaren Verhältnis von 1:5
CR	Komplettremission mit vollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission)
CRi	Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission with incomplete platelet or neutrophil recovery)
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dl	Deziliter
DSMB	Daten- und Sicherheitsüberwachungs-Gremium (Board)
E	Einheit(en)
ECHO	Echokardiographie
ECOG	Eastern Co-operative Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft

EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
FDA	Food and Drug Administration
FISH	Fluoreszenz in-situ Hybridisierung
FLT3	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3
FLT3-ITD	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 - Interne Tandemduplikation
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good clinical practice)
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard-Ratio
i.v.	Intravenös
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
L	Liter
LVEF	Linksventrikuläre Auswurffraktion (Left ventricular ejection fraction)
m^2	Quadratmeter
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mg	Milligramm
MTC	Mixed Treatment Comparison
MUGA	Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie (multi-unit gated analysis)
n	Anzahl
N	Gesamtzahl
NCCN	***National Comprehensive Cancer Network***
NHYA	New York Heart Association
NPM1	Nucleophosmin 1
OR	Odds-Ratio

p	Wahrscheinlichkeit (Probability)
PP	Per Protokoll
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred term)
RCT	Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SGB V	Sozialgesetzbuch, Buch V
SMQ	Standardisierte MedDRA-Abfrage (Standardised MedDRA query)
SOK	Systemorganklasse
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
v. a.	vor allem
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	*Versus*
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

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

VYXEOS® ist zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) zugelassen. Bei VYXEOS handelt es sich um eine liposomale Kombination aus Daunorubicin und Cytarabin in einem optimierten molaren Verhältnis von 1:5, welches sich hinsichtlich des anti-leukämischen Effekts als besonders wirksam erwiesen hat.

VYXEOS ist gemäß der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen [1]. Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drugs“) gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Es müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, vorausgesetzt, der Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten übersteigt nicht 50 Millionen Euro. Nach § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) ist lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht [2].

In Übereinstimmung mit § 12 Absatz 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung wird die folgende Fragestellung in dem vorliegenden Dossier untersucht: Wie groß ist das Ausmaß des Zusatznutzens von liposomalem Daunorubicin und Cytarabin (VYXEOS) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit in der zugelassenen Indikation im Vergleich zur Chemotherapie mit konventionellem Cytarabin und Daunorubicin in freier Kombination. Zum Endpunkt Lebensqualität liegen keine Daten vor.

Datenquellen

Gemäß § 12 der VerfO des Gemeinsamen Bundesauschusses (G-BA) ist der Zusatznutzen von VYXEOS zur Behandlung eines seltenen Leidens durch die Zulassung belegt [2]. Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von VYXEOS zur Behandlung eines seltenen Leidens sind die Zulassung und die Zulassungsstudien zu berücksichtigen.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers auszufüllen [3]. Systematische Literaturrecherchen oder Recherchen in Studienregistern sind daher nicht erforderlich.

Zur Beantwortung der Fragestellung wird die pivotale Zulassungsstudie CLTR0310-301 herangezogen. Es handelt sich dabei um eine offene randomisierte Studie, die einen direkten Vergleich zwischen der liposomalen fixen Kombination VYXEOS (nachfolgend CPX-351 genannt) und konventionellem Cytarabin und Daunorubicin in freier Kombination erlaubt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers auszufüllen [3]. Daher entfällt die Verpflichtung zur Definition von Ein- und Ausschlusskriterien im Falle von Arzneimitteln zur Therapie seltener Leiden.

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

In die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von CPX-351 wurde eine randomisierte, offene Parallelgruppen-Studie zum direkten Vergleich zwischen CPX-351 und der freien Kombination aus herkömmlichem Cytarabin und Daunorubicin eingeschlossen. An der Studie nahmen ältere Patienten mit t-AML oder AML-MRC (Hochrisiko oder sekundäre AML) teil, die für eine intensive Chemotherapie geeignet waren. Die Studie entspricht der Evidenzstufe 1b.

Die Bewertung der Evidenz erfolgt entsprechend der Vorgaben der VerfO zur Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln nach § 35a SGB V. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden („Orphan drugs“) ist eine Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- sowie Endpunktebene im Nutzendossier nicht erforderlich, da nur die Kapitel 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers zu bearbeiten sind. Zur strukturierten Darstellung wurden das Studiendesign und die -methodik beschrieben sowie das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene untersucht. Die Darstellung der Studie erfüllt mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements.

Die randomisierte Zulassungsstudie CLTR0310-301 ist aufgrund der eingeschlossenen Patientenpopulation, Wahl der Interventionen, erhobenen Endpunkte und Studiendauer für Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet relevant.

Die Studie fand ausschließlich in den USA und Kanada statt. An der Studie nahmen hauptsächlich weiße, kaukasische Patienten teil, in der CPX-351 Gruppe lag der Anteil bei 84% und in der Kontrollgruppe bei 89% (CSR). Aufgrund der schnellen Rekrutierung in den USA und Kanada konnte das Vorhaben, auch europäische Zentren einzubeziehen, nicht umgesetzt werden. Die Studie wurde nach den in Europa gültigen Regularien konzipiert und durchgeführt, das Design der Studie wurde von der europäischen Arzneimittelagentur (EMA) als adäquat bewertet und die Wirksamkeitsendpunkte wurden gemäß der maßgeblichen europäischen Leitlinie operationalisiert [4]. Es war für die EMA nachvollziehbar, dass die Studie außerhalb von Europa stattfand, und die Zulassung von CPX-351 zeigt, dass die Studie aus Sicht der EMA für den europäischen Versorgungskontext relevant ist, auch wenn keine europäischen Zentren daran beteiligt waren. Die Grundprinzipien der Diagnose und Therapie der AML unterscheiden sich nicht zwischen den europäischen und amerikanischen Leitlinien (NCCN Leitlinie [5]). Daher ist davon auszugehen, dass sich die Behandlung der AML und die Versorgungsstandards nicht grundsätzlich zwischen Nordamerika und Europa,

einschließlich Deutschland, unterscheiden; zumindest nicht im Rahmen einer Phase 3-Studie gemäß GCP-Verordnung. Die Vergleichbarkeit der AML Patienten in Europa und Amerika wurde auch in einer Studie von Redaniel et al. bestätigt [6]. Sie fanden heraus, dass es keine Unterschiede im Überleben von älteren AML-Patienten in Amerika und in England gibt [6]. Insgesamt wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Bei CPX-351 handelt es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden, für das keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen ist. Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [3]. Dementsprechend gilt bei „Orphan"-Arzneimitteln diejenige medizinische Intervention als Vergleichstherapie, die in der Zulassungsstudie geprüft wurde. Das Studienprotokoll sah die Durchführung von 1-2 Induktionszyklen vor, gefolgt von 1-2 Konsolidierungszyklen. Eine Stammzelltransplantation (SZT) war nach Maßgabe des behandelnden Arztes als Konsolidierung oder im Anschluss an die Konsolidierung möglich.

Die in der Studie eingesetzte 7+3-Induktionschemotherapie stellt bei AML international den therapeutischen Standard dar, vorausgesetzt die Patienten sind für eine intensive Chemotherapie geeignet [4, 5, 7, 8]. Zur Konsolidierung wird in Deutschland bei älteren Patienten je nach Gesundheitszustand und Risikoprofil intermediär oder hoch dosiertes Cytarabin empfohlen [8]. In der Studie CLTR0310-301 wurde entsprechend der NCCN guideline das 5+2-Schema bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin zur Konsolidierung eingesetzt [5]. Der Einsatz von hochdosiertem Cytarabin in der Postremissionsphase gilt aber bei Patienten mit Hochrisiko AML als umstritten. So haben Löwenberg et al. durch verschiedene Studien belegt, dass eine mittlere Cytarabin Dosis von 1000 mg/m^2 zweimal täglich als nicht sinnvoll anzusehen ist [9, 10]. Auch Estey und Döhner haben den Einsatz von hochdosiertem Cytarabin in der Konsolidierungsphase infrage gestellt. Das Gesamtüberleben und die Rückfallwahrscheinlichkeit mit der Therapie mit hochdosiertem Cytarabin war nicht besser als mit der Standarddosis Cytarabin. Des Weiteren weisen sie darauf hin, dass Hochrisiko AML Patienten nach der Postremissionstherapie eine sehr ungünstige Prognose haben, unabhängig davon, ob sie mit hochdosiertem Cytarabin oder mit einer autologen Stammzelltransplantation behandelt wurden. Ebenso zeigten Untersuchungen zu dem Einsatz allogener Stammzelltransplantation keine zufriedenstellenden Ergebnisse[11]. In der Studie hatte die überwiegende Mehrzahl der Teilnehmer der Studie CLTR0310-301 ein intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil und es handelte sich um ältere Patienten. Für diese Patientenpopulation gibt es gemäß den aktuellen ELN Richtlinien im gegenständlichen Anwendungsgebiet hinsichtlich der Konsolidierung kein empfohlenes Therapieschema (ELN Leitlinien [4]). Für jüngere Patienten wird für dieses Risikoprofil eine Chemokonsolidierung oder eine allogene Stammzelltransplantation empfohlen. Gemäß der deutschen Leitlinie wird für jüngere und ältere fitte Patienten ebenfalls eine Chemokonsolidierung mit Cytarabin oder eine allogene HSZT in der Postremissionsphase empfohlen [8]. Die Stammzelltransplantation war auch in der Studie als Therapieoption in der Konsolidierung vorgesehen. Bei älteren Patienten mit bestimmten Komorbiditäten, einem Alter über 75 Jahren und einem ECOG Status ≥3 wird zu einer zytoreduktiven, palliativ intendierten Chemotherapie oder

unterstützende Therapiemaßnahmen geraten. Bei therapieassoziierter AML können gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie erfahrungsgemäß ein oder zwei Induktionsblöcke mit anschließender allogener Stammzelltransplantation erwogen werden [8]. Die amerikanische Leitlinie empfiehlt u.a. die in der Studie geprüfte 5+2-Konsolidierung [12]. Da es für ältere Patienten mit einem intermediären oder ungünstigen Risikoprofil im gegenständlichen Anwendungsbiet kein einheitliches Therapieschema gibt, der Einsatz von hochdosiertem Cytarabin in der Konsolidierung bei dieser Patientenpopulation umstritten ist, und das 5+2-Konsolidierungsschema durch die NCCN Leitlinien gestützt wird, ist die in der Studie CLTR0310-301 geprüfte Kontrollintervention grundsätzlich nachvollziehbar und zur Beantwortung der Fragestellung geeignet.

Das Verzerrungspotential der berücksichtigten Zulassungsstudie wird trotz des offenen Designs als niedrig bewertet. Bei den untersuchten Endpunkten handelt es sich mehrheitlich um objektive Parameter, die keiner Interpretation der Endpunkteerheber bedürfen und durch das offene Design nicht relevant verzerrt werden. Für die Endpunkte, die sich auf das Tumoransprechen beziehen (wie Remission oder Rezidiv), liegen klar definierte, international anerkannte Bewertungskriterien vor. Das Verzerrungspotential der patientenrelevanten Endpunkte wurde größtenteils als niedrig eingestuft. Die Endpunkte wurden adäquat operationalisiert und sind valide und patientenrelevant. Bei der Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von CPX-351 wurden nur schwere oder schwerwiegende UEs sowie Studienabbrüche aufgrund eines UEs berücksichtigt. Da CPX-351 einen Effekt auf „harte“ Endpunkte wie das Gesamtüberleben hat, erscheint dies angemessen. Unter diesen Bedingungen können nur schwere oder schwerwiegende UEs das Risiko-Nutzen-Verhältnis ändern. Das Verzerrungspotential der Sicherheitsendpunkte wurde dennoch als hoch eingeschätzt, da auch Krankenhausaufenthalte infolge eines Fortschreitens der Erkrankung als UE gewertet worden sind.

Insgesamt sind die Ergebnissicherheit und die Aussagekraft der Nachweise hoch. Die Ergebnisse erlauben eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von CPX-351 im zugelassenen Anwendungsgebiet bei Patienten mit nicht vorbehandelter Hochrisiko- AML und mehrheitlich schlechter Prognose.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Patienten konnten sich je nach Ansprechen und Verträglichkeit bis zu zwei Induktions- und bis zu zwei Konsolidierungszyklen unterziehen. Der Anteil Patienten, die die Konsolidierung erhielten, war in der CPX-351-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe.

Mortalität

Die Therapie mit CPX-351 verminderte das Mortalitätsrisiko signifikant um 31% gegenüber der 7+3-Chemotherapie (HR 0,69 [95% KI 0,52, 0,90] p=0,005 zweiseitig). Zum Zeitpunkt

des Datenschnitts waren in der CPX-351-Gruppe mehr als doppelt so viele Patienten noch am Leben wie in der Kontrollgruppe (32,0% vs. 15,4%).

Wurden die Patienten zum Zeitpunkt einer Stammzelltransplantation zensiert, waren die Ergebnisse tendenziell gleichgerichtet. CPX-351 verminderte das Mortalitätsrisiko um 19% gegenüber der 7+3 Chemotherapie. Das Signifikanzniveau wurde bei dieser Analyse nicht erreicht.

Der Überlebensvorteil zugunsten von CPX-351 gegenüber der Standard-Chemotherapie war bei Stammzellempfängern besonders deutlich. Während das mediane Überleben in der Kontrollgruppe 10,25 Monate betrug, war zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Median in der CPX-351-Gruppe noch nicht erreicht. Diese Analyse ist allerdings potentiell hoch verzerrt, da die Randomisierung durch das subgruppenbildende Merkmal „SZT“ aufgehoben ist.

Die stratifizierten Subgruppen und AML-Subtyp der Patienten hatte keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt von CPX-351.

Morbidität

Ereignisfreies Überleben (Versagen der Induktion, Rezidiv oder Tod ungeachtet der Ursache)

Das ereignisfreie Überleben war nach Therapie mit CPX-351 über alle Analysen hinweg signifikant länger als nach der 7+3-Standardtherapie. Bei den Patienten der ITT-Population war das Risiko in der CPX-351-Gruppe um 26% niedriger als in der Kontrollgruppe (HR 0,74 [95% 0,58, 0,96] p=0,021 zweiseitig). Zum Zeitpunkt des Datenschnitts war bei 20,9% der mit CPX-351 behandelten Patienten und nur bei 8,3% der Patienten der Kontrollgruppe kein Ereignis eingetreten.

Die Ergebnisse der *a priori* geplanten Sensitivitätsanalysen mit Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zeigen ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben der Patienten der CPX-351-Gruppe als der Kontrollgruppe. Auch in dieser Analyse war das Risiko unter CPX-351 um 26% niedriger als in der 7+3-Gruppe.

Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben; Rezidiv oder Tod ungeachtet der Ursache nach Komplettremission)

Bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten, verminderte CPX-351 das Risiko eines Rezidivs oder Tod ungeachtet der Ursache tendenziell um 23% verglichen mit der 7+3 Chemotherapie. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war allerdings nicht signifikant. Eine post-hoc-Auswertung mit Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zeigte ebenfalls keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Komplettremission mit oder ohne hämatologische Erholung (CR, CRi)

Der Anteil Patienten, die nach der Induktion mit CPX-351 eine Komplettremission mit oder ohne hämatologische Erholung erreichten, war signifikant höher als nach der 7+3-Chemotherapie (47,7% vs. 33,3%). Die Mehrzahl dieser Patienten erreichte eine Komplettremission mit vollständiger hämatologischer Erholung (37,3% vs. 25,6%). Das Odds-Ratio (OR [95% KI]) zugunsten von CPX-351 betrug hinsichtlich der Rate der Komplettremissionen mit vollständiger hämatologischer Regeneration bzw. der Gesamtzahl der Komplettremissionen 1,69 [1,03, 2,78] bzw. 1,77 [1,11, 2,81]. Der Behandlungseffekt von CPX-351 war mit p=0,020 (zweiseitig p=0,040) bzw. p=0,008 (zweiseitig p=0.016) signifikant im Vergleich zur Standard-Chemotherapie.

Rate der Stammzelltransplantationen

Die Behandlung mit CPX-351 erhöhte die Wahrscheinlichkeit einer Stammzelltransplantation bei den Patienten der ITT-Population um 54%, der Unterschied war bei einseitiger Testung signifikant (OR 1,54 [95% KI 0,92, 2,56] p=0.049 (zweiseitig p=0,097)). Insgesamt 34,0% der Patienten der CPX-351- und 25,0% der Patienten der Kontrollgruppe unterzogen sich einer Stammzelltransplantation. Wie oben dargestellt, war der Überlebensvorteil durch CPX-351 bei den Stammzellempfängern besonders ausgeprägt.

Unerwünschte Ereignisse

Das Nebenwirkungsprofil von CPX-351 war weitgehend vergleichbar dem Nebenwirkungsprofil der 7+3-Kontrollgruppe und entsprach dem für eine zytotoxische Therapie bzw. Cytarabin und Daunorubicin zu erwartenden. Alle Patienten entwickelten mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) und mehr als 90% der Patienten, unabhängig von ihrer Gruppenzuteilung, hatten mindestens ein Grad 3-5 UE. Bei der Mehrzahl der Grad 3-5 UEs handelte es sich um nicht lebensbedrohliche oder fatale UEs. Erwartungsgemäß war febrile Neutropenie das mit Abstand häufigste schwere UE (Grad 3-5) und trat mit etwa 70% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf. Etwa 20% der Patienten beider Gruppen verstarben in Zusammenhang mit einem UE (Grad 5). Nur sehr wenige Patienten brachen die Behandlung bedingt durch ein UE ab (2,0% CPX-351, 1,3% 7+3-Chemotherapie).

Als antizipierte UEs waren Infektionen, Blutungsereignisse sowie kardiale und gastrointestinale Nebenwirkungen im Studienprotokoll als UEs von besonderem Interesse vordefiniert. Die Rate schwerer (Grad 3-5) Infektionen und parasitärer Erkrankungen, Herzerkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach Systemorganklasse (SOK) unterschied sich im Gruppenvergleich nicht. Die Inzidenz schwerer, Grad 3-5 Infektionen sowie Blutungs- und kardialer Ereignisse ungeachtet der SOK war zwischen den Behandlungsgruppen ebenfalls vergleichbar.

Es ergeben sich hinsichtlich der Inzidenz von schwerwiegenden UEs (SUE) sowie schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems und den Preferred Terms (PT) Grad 3-5 Bakteriämie und Hypotonie Anhaltspunkte für einen Schaden durch CPX-351 im Vergleich zur 7+3-Chemotherapie. Der Nachteil von CPX-351 hinsichtlich der Bakteriämien ist aber nur auf der Ebene des Preferred Terms zu beobachten. Auf der SOK Ebene finden sich keine signifikanten Unterschiede. Betrachtet man die auch die Preferred Terms der Bakteriämien mit spezifischen Erregern, zeigen keine Unterschiede mehr zwischen CPX-351 und 7+3. Mehr Patienten der Kontroll- als der CPX-351-Gruppe verstarben früh innerhalb von 60 Tagen (21,2% vs. 13,7%), allerdings ist der Unterschied nicht signifikant.

Potentiell lebensbedrohliche Lymphopenien traten in der Kontrollgruppe häufiger auf als in der CPX-351-Gruppe. Daher ergibt sich für diesen Endpunkt im Vergleich zu CPX-351 ein Anhaltspunkt für einen Schaden bedingt durch die 7+3-Chemotherapie.

Tabelle 4-1 gibt einen Überblick der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301 bezüglich patientenrelevanter Endpunkte

Studie CTLR0310-301	**CPX-351 vs. 7+3-Standardchemotherapie**	
Endpunkte	**Effektschätzer [95% KI]**	**p-Wert einseitig (zweiseitig post-hoc[c])**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT)	HR 0.69 [0,52, 0,90][a]	0,003 (0,005)[b]
Gesamtüberleben (PP)	HR 0,68 [0,51, 0,90][a]	0,004[b]
Gesamtüberleben zensiert nach SZT (ITT)	HR 0,81 [0,60, 1,09][a]	0,082 (0,165)[b]
Gesamtüberleben zensiert nach SZT (PP)	HR 0,79 [0,58, 1,09][a]	0,077[b]
Morbidität		
Ereignisfreies Überleben (ITT)	HR 0,74 [0,58, 0,96][a]	0,011 (0,021)[b]
Ereignisfreies Überleben (PP)	HR 0,71 [0.54, 0.92][a]	0,005[b]
Ereignisfreies Überleben zensiert nach SZT (ITT)	HR 0,74 [0,56, 0,97][a]	0,014 (0,028)[b]
Ereignisfreies Überleben zensiert nach SZT (PP)	HR 0,70 [0.53, 0.94][a]	0,007[b]
Remissionsdauer bzw. krankheitsfreies Überleben (ITT)	HR 0,77 [0,47, 1,26][a]	0,147 (0,294)[b]
Remissionsdauer bzw. krankheitsfreies Überleben (PP)	HR 0,70 [0,42, 1,17][a]	0,086[b]
Komplettremission nach der Induktion (CR, ITT)	OR 1,69 [1,03, 2,78][a]	0,020[b]
Komplettremission mit und ohne vollständige Erholung nach der Induktion (CR + CRi, ITT)	OR 1,77 [1,11, 2,81][a]	0,008[b]
Komplettremission nach der Induktion (CR, PP)	OR 1,61 [0,96, 2,72][a]	0,037[b]
Komplettremission mit und ohne vollständige Erholung nach der Induktion (CR + CRi, PP)	OR 1,64 [1,01, 2,67][a]	0,024[b]

Studie CTLR0310-301	**CPX-351 vs. 7+3-Standardchemotherapie**	
Endpunkte	**Effektschätzer [95% KI]**	**p-Wert einseitig (zweiseitig post-hoc[c])**
Rate der Stammzellempfänger (ITT)	OR 1,54 [0,92, 2,56][a]	0,049[b] (0,097)
Rate der Stammzellempfänger (PP)	OR 1,50 [0,88, 2,56][a]	0,066[b]
Unerwünschte Ereignisse		**p-Wert (zweiseitig)[d]**
Patienten mit UE	RR 1 [0,97, 1,03]	1
Patienten mit schweren UEs (Grad 3-5):	RR 1,02 [0,94, 1,1]	0,6866
Patienten mit SUE	RR 1,37 [1,09, 1,72] 1/RR 0,73 [0,58, 0,92]	0,0082
Patienten mit UEs, die zum Studienabbruch führen	RR 1,48 [0,25, 8,74]	0,8104
Relevante SOKs/UEs (signifikanter Gruppen-unterschied)		
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: SUE	RR 3,95 [1,14, 13,71] 1/RR 0,25 [0,07, 0,88]	0,031
Grad 3-5 Bakteriämie	RR 4,94 [1,46, 16,71] 1/RR 0,20 [0,06, 0,69]	0,006
Grad 3-5 Hypotonie	RR 8,88 [1,14, 69,27] 1/RR 0,11 [0,02, 0,88]	0,02
Lymphopenie Grad 3	RR 1,32 [1,05, 1,66] 1/RR 0,76 [0,60, 0,95]	0,022
Lymphopenie Grad 4	RR 0,57 [0,42, 0,77] 1/RR 1,76 [1,29, 2,4]	0,0004

a: Stratifizierter Log-Rank-Test.
b: Einseitiger Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Alter und AML-Typ.
c: Mit der zweiseitigen Signifikanztestung wurde einer Auflage der EMA entsprochen.
d: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher Exact Test.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

CPX-351 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen damit durch die Zulassung als belegt.

Im vorliegenden Dossier wurde das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens der liposomalen fixen Kombination aus Daunorubicin und Cytarabin (CPX-351) bei älteren Patienten mit neu diagnostizierter Hochrisiko-AML im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie bewertet. Patienten mit sekundärer AML haben eine besonders schlechte Prognose und nur 5% der intensiv behandelten Patienten überleben langfristig. Nach

intensiver Chemotherapie beträgt die mediane Überlebenszeit nur 5,4 Monate [13]. Daher besteht bei diesen Patienten ein hoher, bislang ungedeckter therapeutischer Bedarf. Bei AML-Patienten besteht das primäre Ziel einer intensiven Chemotherapie je nach Prognose und Allgemeinzustand gefolgt von einer Konsolidierung oder Stammzelltransplantation in einer Heilung (kurative Behandlung). Bei älteren Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet stellen eine Langzeitremission oder verlängertes Überleben jedoch für die meisten Patienten realistischere Therapieziele dar.

Bei der Zulassungsstudie CLTR0310-301 handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppen-Studie der Evidenzstufe 1b, die einen direkten Vergleich zwischen liposomalem CPX-351 und konventionellen Cytarabin- und Daunorubicin-Formulierungen in freier Kombination erlaubt. Die Aussagekraft der Studie ist hoch und erlaubt eine valide Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von CPX-351. Es wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Der Anteil Patienten, die die Konsolidierung erhielten, war in der CPX-351-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe. Dies ist bei der Bewertung der Ergebnisse insbesondere zur Sicherheit von CPX-351 zu berücksichtigen.

Aus der Studie CLTR0310-301 ergibt sich ein beträchtlicher patientenrelevanter Zusatznutzen von CPX-351 gegenüber der Vergleichstherapie bei älteren Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, u.a. eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Es zeigt sich über alle Wirksamkeitsendpunkte hinweg ein patientenrelevanter Zusatznutzen oder zumindest Trend zugunsten von CPX-351 im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie. Die Therapie mit CPX-351 senkte das Mortalitätsrisiko signifikant um 31% gegenüber der konventionellen Chemotherapie. Etwa doppelt so viele Patienten der CPX-351- wie der Kontrollgruppe waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch am Leben (32% vs. 15%). Der AML-Typ hat keinen Einfluss auf den Behandlungseffekt von CPX-351.

CPX-351 verlängerte das ereignisfreie Überleben signifikant. Bei 21% der Patienten der CPX-351-Gruppe verglichen mit nur 8,3% der Patienten der Kontrollgruppe trat bis zum Datenschnitt kein Ereignis wie Therapieversagen, Rezidiv oder Tod ein. Die Remissionsdauer war nach CPX-351-Behandlung tendenziell länger als nach konventioneller Chemotherapie, der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war allerdings nicht signifikant.

Im Hinblick auf das klinische Ansprechen zeigte CPX-351 versus Vergleichstherapie eine signifikant erhöhte Wahrscheinlichkeit. Mehr Patienten der CPX-351-Gruppe als der Kontrollgruppe erreichten eine Komplettremission und waren in der Lage, sich einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation zu unterziehen. Ein signifikant größerer Anteil an Patienten der CPX-351-Behandlungsgruppe erreichte eine CR im Vergleich zu Patienten der 7+3-Behandlungsgruppe in der ITT-Population (37,3% vs. 25,6%). Darüber hinaus war der Anteil der Patienten mit einem CR + CRi in der CPX-351 größer als in der 7+3-Behandlungsgruppe (47,7% vs. 33,3%). Ein größerer Anteil sowohl der jüngeren als auch der

älteren Patienten in der CPX-351-Gruppe erreichte eine CR und CR+CRi im Vergleich zu der 7+3-Behandlungsgruppe. In Anbetracht der besonders schlechten Prognose der Patienten im gegenständlichen Anwendungsbiet und des hohen bislang ungedeckten therapeutischen Bedarfs sind diese Ergebnisse von hoher klinischer Bedeutung und Patientenrelevanz.

Die Ergebnisse der Endpunkte ereignisfreies und mit Einschränkung krankheitsfreies Überleben (Remissionsdauer), sowie die signifikante Verbesserung im klinischen Ansprechen legen nahe, dass CPX-351 den Krankheitsverlauf positiv verändert und der beobachtete Überlebensvorteil durch CPX-351 nicht allein auf einer unterschiedlichen Toxizität bzw. therapiebedingten Mortalität beruht. Diese Annahme wird dadurch gestützt, dass die Mortalität in Zusammenhang mit einem UE in den Behandlungsgruppen nahezu identisch war. Insgesamt stützen die Sensitivitätsanalysen mit Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation die Robustheit der Primäranalysen, in welche die Patienten unzensiert eingingen. Diese zeigen, dass die Patienten auch unabhängig von einer Stammzelltransplantation von der Therapie mit CPX-351 profitieren. Da die Stammzelltransplantation bei dafür geeigneten AML-Patienten Teil des therapeutischen Gesamtkonzepts ist, bilden jedoch die Analysen ohne Zensierung den Therapiealltag bestmöglich ab.

Die Rate und Inzidenz schwerer Grad 3-5 UEs unterschied sich nicht zwischen den Behandlungsgruppen. Die Inzidenz von schweren Infektionen, Blutungsereignissen, kardialen und gastrointestinalen UEs als bekannte teilweise dosislimitierende Nebenwirkungen von Cytarabin und Daunorubicin unterschied sich im Gruppenvergleich nicht. Schwerwiegende UEs, schwerwiegende UEs das Nervensystem betreffend und schwere Grad 3-5 Bakteriämie und Hypotonie traten in der CPX-351-Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Bei Betrachtung der größeren Safetypopulation ist der Unterschied der Grad 3 Hypotonien (bei mindestens 3 % der Patienten) sowie der schwerwiegenden UEs das Nervensystem betreffend nicht mehr signifikant und somit nicht von klinischer Relevanz.Im Hinblick auf die SUEs ist das Schadenspotential von CPX-351 von geringem Ausmaß.Weniger Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe verstarben früh innerhalb von 60 Tagen (21,2% vs. 13,7%). Obwohl der Unterschied zugunsten von CPX-351 statistisch nicht signifikant ist, erscheint dieser aus klinischer Sicht patientenrelevant. Hinsichtlich der Grad 3 Lymphopenien ergibt sich ein geringer Schaden mit CPX-351. Potentiel lebensbedrohliche Lymphopenien vom Grad 4 wurden in der Kontrollgruppe signifikant häufiger beobachtet als in der CPX-351-Gruppe. Für diesen Endpunkt ergibt sich ein beträchtlich größerer Schaden der konventionellen Chemotherapie.

Hinsichtlich der höheren SUE-Rate in der CPX-351-Gruppe ist zu berücksichtigen, dass nach Vorgabe der FDA alle Krankenhauseinweisungen als SUE zu berichten waren. Der Endpunkt ist potentiell hoch verzerrt, da in der vorliegenden Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht durch ein UE bedingt sind, wie z.B. ein Fortschreiten der AML. Schwerwiegende UEs sind definitionsgemäß nicht notwendigerweise schwer nach CTCAE-Klassifizierung. Die Tatsache, dass sich die Inzidenz schwerer Grad 3-5 UEs im Gruppenvergleich nicht unterschied, relativiert die höhere SUE-Inzidenz in der CPX-351-Gruppe. Der

Endpunkt SUE umfasst daher wahrscheinlich sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UEs. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich UEs und Symptome der Grunderkrankung bei AML nicht immer klar voneinander abgrenzen lassen. Da die Studie nur in Einzelfällen aufgrund eines UEs abgebrochen werden musste (gesamt n=5, 1,6%), sind auch die schweren und schwerwiegenden UEs mehrheitlich kontrollierbar, obwohl beide Interventionen als zytotoxische Therapien wie zu erwarten mit erheblicher Toxizität bis hin zu fatalen Ereignissen verbunden sind.

Es ergeben sich Schadensaspekte sowohl für CPX-351 als auch die 7+3-Chemotherapie. Hinsichtlich der frühen Mortalität deutet sich ein Vorteil von CPX-351 an. Bei einzelnen UEs/SUEs zeigt sich ein vermeintlicher Schaden von CPX-351 verglichen mit der 7+3-Chemotherapie auf der Ebene der Preferred Terms. Die Patienten der CPX-351-Gruppe sind aber insgesamt nicht häufiger als die Patienten der Kontrollgruppe von schweren Grad 3-5 UEs betroffen. Die unterschiedliche SUE-Rate ist aus oben genannten Gründen kaum interpretierbar. Das Ausmaß des potentiellen Schadens von CPX-351 kann den durch CPX-351 erreichten Überlebensvorteil daher nicht infrage stellen. Bei der Interpretation der Schadensaspekte ist zusätzlich zu berücksichtigen, dass sich mehr Patienten unter CPX-351 als in der Kontrollgruppe der Konsolidierung unterzogen haben. Unter diesen Bedingungen können die Ergebnisse zu Ungunsten derjenigen Intervention verzerrt sein, die wirksamer und/oder besser verträglich ist. So kommt Lancet et al (2018) zu dem Ergebnis, dass die mediane Rate der UEs pro Patientenjahr 75,68 unter CPX-351 im Vergleich zu 87,22 unter 7+3 betragen hat. Unter CPX-351 treten also relativ betrachtet weniger UEs auf als unter 7+3 [14].

Da das biologische Alter, der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Prognose der Patienten anstelle des kalendarischen Alters therapieentscheidend sind, sind die Ergebnisse der Studie CLTR0310-301 auch auf jüngere, erwachsene Patienten unter 60 Jahren im zugelassenen Anwendungsgebiet übertragbar, bei denen eine intensive Chemotherapie angezeigt ist. Dies wird durch die Ergebnisse der Studie CLTR0310-205 gestützt, die zeigt, dass auch jüngere, bereits rezidivierte Patienten mit in der Regel ungünstiger Prognose von der Therapie mit CPX-351 profitieren. Die Ergebnisse der Studie CTR0310-301 sind demnach auch auf jüngere Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet übertragbar. Dies wird auch durch eine Studie von Estey und Döhner gestützt, aus der hervorgeht, dass die Prognose von t-AML und s-AML unabhängig vom Alter extrem ungünstig ist [11]. Auch hinsichtlich der Behandlungsmöglichkeiten sehen sie für diese Patientenpopulation sowohl bei jüngeren als auch bei älteren Patienten keine Behandlungsstrategie, die nach der Postremissionsphase zu guten Ergebnisse führte. Damit wird der Einschätzung der EMA gefolgt, dass CPX-351 bei erwachsenen Patienten mit Hochrisiko-AML unabhängig von deren Alter geeignet ist, da eine Extrapolation der Daten aus der Zulassungsstudie auf Erwachsene unter 60 Jahren vorgenommen werden kann [15].

Das Ausmaß des Zusatznutzens von CPX-351 wird bei erwachsenen Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet als beträchtlich 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.

Ziel ist die Bestimmung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Vyxeos® (nachfolgend CPX-351 genannt) zur Behandlung neu diagnostizierter erwachsener Patienten mit tAML oder AML-MRC.

Auf Basis der EG-Verordnung Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat CPX-351 im Jahr 1. Oktober 2014 den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) durch die Europäische Kommission erhalten [1]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen in diesen Fällen durch die Zulassung als belegt, sofern der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt.

Patientenpopulation

CPX-351 ist für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) indiziert.

An der zulassungsrelevanten Studie nahmen bislang unbehandelte, ältere Patienten (60-75 Jahre) in gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) mit Hochrisiko-AML teil:

- Therapieinduzierte AML,
- AML mit vorausgegangenem myelodysplastischem Syndrom (mit und ohne HMA Behandlung),
- AML mit vorausgegangener chronische myelomonozytäre Leukämie oder
- *De novo* AML mit Myelodysplasie-typischem Karyotyp.

Die Diagnose wurde gemäß WHO Klassifikation gestellt [16].

Intervention

Bei CPX-351 handelt es sich um eine liposomale Kombination aus Daunorubicin und Cytarabin in einem fixen molaren Verhältnis von 1:5, welches sich als besonders effektiv erwiesen hat. Obwohl die Wirksamkeit von CPX-351 letztlich auf den Wirkstoffen Daunorubicin und Cytarabin beruht, unterscheidet sich die Pharmakokinetik und -dynamik von CPX-351 deutlich der der freien Wirkstoffe bei konventioneller Formulierung. Aufgrund der spezifischen liposomalen Formulierung werden die Wirkstoffe bevorzugt im Knochenmark und von Leukämiezellen aufgenommen. Innerhalb der Leukämiezelle wird der Liposomenkomplex dann abgebaut und Daunorubicin und Cytarabin kontinuierlich in einem molaren Verhältnis 1:5 freigesetzt. Da der Liposomenkomplex außerdem länger im Knochenmark und im Plasma persistiert, ist die Wirkstoffexposition unter CPX-351 gegenüber konventionellem Cytarabin und Daunorubicin verlängert, was die zytotoxische und anti-leukämische Aktivität erwartungsgemäß verstärkt [14]. Die Patienten erhielten, je nach Wirksamkeit und Verträglichkeit, jeweils bis zu zwei Induktions- und Konsolidierungszyklen.

Vergleichstherapie

Als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist für CPX-351 keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

In der pivotalen Zulassungsstudie wurden die Patienten der Kontrollgruppe mit konventionellem Cytarabin und Daunorubicin nach dem 7+3-Standardschema behandelt (1. Induktion). Zur zweiten Induktion wurde das 5+2-Schema eingesetzt. Bis zu zwei Induktions- und. Konsolidierungszyklen waren möglich. Bei der intensiven Chemotherapie bestehend aus Cytarabin und Daunorubicin nach dem Standardschema handelt es sich um eine kurativ intendierte Therapie, deren Ziel eine Heilung ist [8].

Alternativ oder nach der Konsolidierung konnten sich dafür geeignete Patienten einer Stammzelltransplantation unterziehen.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte werden zur Bewertung des Zusatznutzens von CPX-351 dargestellt: Gesamtüberleben, Ereignisfreies Überleben, Remissionsdauer (rezidiv- oder krankheitsfreies Überleben), Komplettremissionsrate, Häufigkeit von Stammzelltransplantationen sowie unerwünschte Ereignisse. Daten zur Lebensqualität liegen nicht vor.

Studientyp

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden sind die Zulassungsstudien relevant [3]. Das Ausmaß des Zusatznutzens von CPX-351 wird auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudie CLTR0310-301 bewertet. Dabei handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppen-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von CPX-351 im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin. Die Studie entspricht der Evidenzstufe 1b.

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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden sind die Zulassungsstudien relevant [3]. Da CPX-351 als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen ist, entfällt die Verpflichtung Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zu definieren.

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.

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens eines Arzneimittels zur Behandlung seltener Leiden sind die Zulassungsstudien relevant [3]. Eine bibliographische Literaturrecherche ist daher für CPX-351 nicht erforderlich.

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 (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.

Eine Suche in Studienregistern ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden nicht erforderlich [3].

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 Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden ist auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien zu bestimmen [3]. Eine Selektion relevanter Studien ist daher nicht erforderlich.

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 0):

<u>A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene</u>

– 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

<u>B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene</u>

– 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.

Der medizinische Zusatznutzen von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden gilt nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO müssen nicht vorgelegt werden [2]. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ist für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden daher nicht erforderlich [3]. Dennoch wird das Verzerrungspotenzial der dieser Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie CLTR0310-301 sowohl auf Studienebene als auch endpunktübergreifend systematisch gemäß der oben beschriebenen Vorgaben und Methoden analysiert und im Bewertungsbogen in 0 dargestellt, um die Aussagekraft der Nachweise und Ergebnissicherheit der der Zulassung hauptsächlich zugrundeliegenden Studie abzuschätzen.

Entsprechend des Vorgehens des G-BAs wurde das Ausmaß des Zusatznutzens von CPX-351 (qualitativ) nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien bewertet [2]. Die seitens des IQWiG vorgeschlagenen inferenzstatistischen Schwellenwerte (Hypothesengrenzen) werden bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von CPX-351 orientierend herangezogen [17].

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] 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.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden müssen die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden [3]. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Zulassungsstudie werden in Kapitel 4.3.1.2, Anhang 4-E und Anhang 4-F entsprechend der Vorgaben für randomisierte Studien dargestellt. Daher erfüllt die Darstellung der zulassungsrelevanten, randomisiert kontrollierten Studie mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements.

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

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

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.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in der Studie CLTR0310-301 erhoben und werden im vorliegenden Modul 4A beschrieben:

- Alter: Mittelwert (SD) in Jahren, niedrigster/höchster Wert in Jahren, 60-69 vs. 70-75 Jahre (n, %)

- Geschlecht: Männlich vs. weiblich (n, %)

- Körpergewicht (kg; Mittelwert, SD)

- Körpergröße (m^2; Mittelwert, SD)

- Körperoberfläche (m^2; Mittelwert, SD)

- Ethnische Herkunft (jeweils n, %):

    - Indianischer Abstammung oder Ureinwohner Alaskas
    - Asiate
    - Schwarz oder Afroafrikaner
    - Indigener Hawaiianer oder anderer pazifischer Insulaner
    - Weiß
    - Andere
    - Mehrere

- Ethnische Gruppe

    - Hispanisch oder Latino
    - Nicht hispanisch oder Latino

- ECOG PS: 0, 1, 2, 3, oder 4 (jeweils n, %)

- AML-Typ (jeweils n, %):

    - Therapiebedingte AML;

  - Transformation von MDS zu AML mit Vortherapie mit hypomethylierenden Substanzen;
  - Transformation von MDS zu AML ohne Vortherapie mit hypomethylierenden Substanzen
  - AML mit vorhergehender CMML ($_{CMML}$AML)
  - *De novo* AML mit MDS-Karyotyp

- Extramedulläre Erkrankung (n, %)

- Periphere Leukozytenzahl (<20*10^9/L, ≥20*10^9/L; n, %) und Thrombozytenzahl (≤50*109/L, >50*109/L; n, %)

- Hämoglobinkonzentration (≤9 g/L, >9 g/dl; n, %)

- Zahl der Knochenmarkblasten im Punktat und Biopsat (Mittelwert, SD)

- Molekular-zytogenetische Risikogruppe: Günstig, intermediär oder ungünstig (n, %)

- FLT3-, NPM1- und CEBPA-Mutation: Jeweils vorhanden oder nicht vorhanden (n, %)

Endpunkte

Als Zielgröße zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität sowie Sicherheit/Verträglichkeit als Aspekt der therapiebedingten Morbidität dargestellt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der pivotalen Studie CLTR0310-301 nicht erhoben. Die nachfolgend beschriebenen Endpunkte werden als patientenrelevant eingestuft und für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen:

- Mortalität
- Ereignisfreies Überleben
- Remissionsdauer (rezidivfreies Überleben)
- Rate der Komplettremissionen
- Rate der Stammzelltransplantationen
- Unerwünschte Ereignisse

Endpunkt: Mortalität

Operationalisierung

Es wird der Endpunkt Gesamtüberleben berichtet. Gesamtüberleben war definiert als die Zeitspanne zwischen der Randomisierung und dem Tod des Patienten, unabhängig von der

zugrunde liegenden Ursache. Bei der Primäranalyse wurden alle randomisierten Patienten ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation berücksichtigt. In einer *a priori* geplanten Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert, um den Behandlungseffekt von CPX-351 ohne den Einfluss von Stammzelltransplantationen bewerten zu können.

Validität

Gemäß EMA ist das Überleben sowohl aus klinischer als auch methodischer Sicht der bei weitem überzeugendste Endpunkt in klinischen Studien bei Krebspatienten [18]. Die „International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia" empfiehlt das Gesamtüberleben als primären Endpunkt in Phase 3-Studien [19]. Das Gesamtüberleben ist der am häufigsten in klinischen Studien bei AML-Patienten erhobene Endpunkt. Gemäß ELN-Leitlinie sollte das Gesamtüberleben zusätzlich nach Zensierung zum Zeitpunkt einer allogenen Stammzelltransplantation untersucht werden [4].

Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht den Leitlinien für onkologische Studien der Zulassungsbehörden. Die Europäische Arzneimittelbehörde EMA definiert den Endpunkt wie folgt: „time from randomisation to death from any cause" [18].

Patientenrelevanz

Die Prognose älterer Patienten, die für eine intensive Chemotherapie nicht geeignet sind, ist nach wie vor sehr schlecht und die Patienten überleben im Median nur 5-10 Monate [20]. Bei älteren Patienten zwischen 70 und 75 Jahren betrug das 2-Jahresüberleben 26% bzw. 13% bei Patienten, die eine intensive bzw. nicht intensive Chemotherapie erhalten hatten [7]. Nach einem retrospektiven Chart-Review von 931 Patienten im Alter zwischen 60 und 75 Jahren mit neu diagnostizierter, sekundärer AML (leukämische Prozesse: (1) aus einer früheren Myelodysplasie (MDS), einer myeloproliferativen Erkrankung (MPN) oder einer aplastischen Anämie (AA) mit oder ohne Vorbehandlung oder (2) als Folge einer früheren Exposition gegenüber einem bewährten Chemotherapeutikum (t-AML)) beträgt das mediane Überleben nach Behandlung nur sechs Monate. Die Mehrzahl der Patienten (92%) war verstorben [13]. In einer prospektiven Studie bei Patienten mit sekundärer AML (mit vorhergegangenem myelodysplastischen Syndrom (MDS) oder myeloproliferativen Neoplasma (MPN)) und therapieassoziierter AML betrug das mediane Überleben, unabhängig von der Art der Induktionstherapie, nur 7 Monate [21].

Eine dänische Registerstudie von Granfeldt Ostgart 2015 zeigt, dass die 1-Jahres Überlebensrate der sekundären AML bei intensiver Chemotherapie unter 50% (MDS–sAML, non-MDS sAML und t-AML) liegt. Mit einer supportiven Therapie („best supportive care") oder einer nicht intensiven Chemotherapie liegt die 1-Jahres Überlebensrate unter 10% für die t-AML bzw. unter 20% für die sekundäre AML [22]. In der Studie von Boddu 2017 betrug das mediane Überleben ca. 5 Monate [23, 24].

Das Gesamtüberleben stellt eine direkte Übertragung der Mortalität auf den Zeitraum klinischer Studien dar. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines

Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der *Verlängerung des Überlebens*, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [25].

Endpunkt: Komplettremission mit und ohne hämatologische Erholung

Operationalisierung

Der Endpunkt umfasst protokollgemäß Komplettremissionen mit und ohne vollständige Regeneration der Hämatopoese (CR bzw. CRi).

Eine Komplettremission galt als erreicht, wenn

- im Knochenmark der Blastenanteil unter 5% lag und keine Auerstäbchen zu finden waren,
- im peripheren Blut mindestens 1,000/µl Neutrophile und mindestens 100,000/µl Thrombozyten nachweisbar waren,
- keine Erythrozyten-Transfusionen nötig waren und
- keine extramedullären Manifestationen vorlagen.

Eine Komplettremission ohne hämatologische Erholung (CRi) lag vor, wenn die Kriterien einer Komplettremission erfüllt waren, die Zahl der Neutrophilen (< 1,0 x 10^9/L[1000/µL]) und Thrombozyten (< 100 x 10^9/L[100,000/µL]) allerdings noch erniedrigt war (zur Operationalisierung siehe Tabelle 4-23).

Das Ansprechen auf die Therapie wurde durch die Prüfärzte entsprechend der Protokollvorgaben bestimmt, analysiert wurden die Auswertungen jedoch durch einen unabhängigen Pathologen. Protokollgemäß fand die Analyse durch den unabhängigen Pathologen vor der Auswertung anderer Endpunkte, wie z.B. Gesamtüberleben, statt, nachdem die Patienten die Behandlung abgeschlossen hatten. Diese war im Protokoll *a priori* als finale Analyse definiert.

Validität

Der Endpunkt wurde nach den Vorgaben des ELN operationalisiert [4, 26]. Die Definition der Endpunkte leitet sich aus den Empfehlungen der „International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia“ ab [19] und die Hauptkriterien entsprechen denjenigen der deutschen AML-Leitlinie. Nach Cheson et al. („International Working Group“) ist es nicht erforderlich, dass alle Response-Kriterien über einen bestimmten Zeitraum, z.B. vier Wochen, erfüllt sind, wie dies in früheren Leitlinienversionen der Fall war [19]. Ein Nachweis von Blasten im peripheren Blut schließt eine Komplettremission nicht aus. Aufgrund der Regeneration der Hämatopoese können auch bei Patienten in Remission

gelegentlich Blasten im peripheren Blut auftreten. Um die Voraussetzungen für eine Komplettremission zu erfüllen, sollte der Blastenanteil im Knochenmark jedoch unter 5% liegen und keine Auerstäbchen nachweisbar sein [19]. Diese Empfehlungen wurden in der Studie CLTR0310-301 umgesetzt.

In der Studie CLTR0310-301 wurde eine Komplettremission mit oder ohne vollständige hämatologische Erholung (CR und CRi) zur Bewertung herangezogen. Gemäß ELN ist dies in Phase 2/3-Studien angemessen. Der Endpunkt CRi ist insbesondere in Studien mit intensivierten Therapieregimen von Bedeutung, in denen die Behandlung auch bei unvollständiger hämatologischer Erholung fortgeführt wird. In diesen Studien sollte die Analyse nicht auf Patienten mit vollständiger hämatologischer Erholung beschränkt bleiben [26]. Da in der Studie CLTR0310-301 ein intensiviertes Therapieregime bestehend aus bis zu zwei Induktions- und bis zu zwei Konsolidierungszyklen untersucht wurde, ist es gerechtfertigt, dass auch Patienten in Remission ohne vollständige hämatologische Erholung bei der Berechnung der Ansprechrate berücksichtigt wurden. Die Ansprechrate wurde zusätzlich getrennt nach Patienten mit und ohne vollständige hämatologische Regeneration analysiert.

Der Endpunkt sollte gemäß ELN innerhalb von 21-28 Tagen nach Beginn z.B. einer konventionellen 7+3-Induktionstherapie erhoben werden, allerdings sind je nach Zielsetzung der Studie auch andere Zeitpunkte möglich [26].

Patientenrelevanz

Bei Patienten unter 60 Jahren ist die AML bei 35% bis 40% der Erwachsenen heilbar, während bei den über 60ig-Jährigen eine Heilung nur bei 5% bis 15% der Patienten erreicht wird [20]. Besonders die Hochrisiko- AML ist mit einer weit ungünstigeren Prognose verbunden. Renaud et al. haben in einer populationsbasierten Studie, in der die de novo AML mit der sekundären AML (AML, die aus einer bereits bestehenden myelodysplastischen, myeloproliferativen oder myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankung und t-AML resultiert) verglichen wurde gezeigt, dass die mediane Überlebenszeit mit de novo AML bei 420 Tagen und mit sekundärer AML bei 157 Tagen liegt. Bei Patienten über 60 Jahren betrug die mediane Überlebenszeit bei den de novo AML Patienten 182 Tage und 128 Tage bei Patienten mit sekundärer AML [27]. Die Daten dieser Registerstudie zeigen, dass Patienten mit s-AML unabhängig vom Alter eine schlechtere Prognose im Vergleich zu de novo AML Patienten haben. Des Weiteren bestätigen Daten aus einer englischen Studie, dass die Prognose der t-AML und AML mit myelodysplastischen Veränderungen nicht günstig ist. Während das 5-Jahresüberleben für alle myeloischen Malignome in UK für die Population 2004 – 2013 geschätzt bei 40,3% liegt, beträgt das 5-Jahresüberleben für die AML mit myelodysplastischen Veränderungen nur 2,8% und für die t-AML nur 2,4% [24]. In einer prospektiven Studie bei Patienten mit therapie-assoziiertem myelodysplastischen Syndrom oder akuter myeloischer Leukämie (t-MDS/t-AML) betrug das 3-Jahresüberleben 29% bei Patienten, die eine Komplettremission erreicht und sich anschließend einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen hatten [28].

Eine Komplettremission ist eine der Voraussetzungen für eine Heilung. Eine allogene Stammzelltransplantation mit kurativer Intention erfolgt in der Regel im krankheitsfreien Stadium. Die Induktion einer dauerhaften ersten Komplettremission ist entscheidend für ein langes rezidivfreies Überleben. Bei Patienten mit ungünstiger Zytogenetik ist eine frühe Remission ein bedeutender klinischer Endpunkt, insbesondere falls eine Stammzelltransplantation in Betracht kommt. Bei Patienten im Rezidiv hängt die Wahrscheinlichkeit einer erneuten kompletten Remission auch davon ab, ob die erste komplette Remission nach dem ersten oder zweiten Chemotherapie-Zyklus erreicht wurde. Zudem ist die Lebenserwartung von Patienten in Remission höher als von therapierefraktären Patienten Nach einer Auswertung von fast 9,000 Patienten mit AML lag das 5-Jahresüberleben von therapierefraktären Patienten unter 10% verglichen mit 40% bei Patienten in Remission [29].

Patienten, die nicht auf den ersten Induktionszyklus ansprechen, haben eine sehr ungünstige Prognose und nahezu keine Aussicht auf Heilung durch konventionelle Chemotherapie [26]. Daher wird bei diesen primär therapierefraktären Patienten als alternative Behandlungsmethode häufig eine allogene Stammzelltransplantation eingesetzt, die Rückfallquote und Mortalität sind allerdings erheblich [26]. Falls eine Stammzelltransplantation nicht möglich ist, gibt es für Patienten nach Versagen der Induktionstherapie nur noch wenige Therapieoptionen. Diese sind weitgehend auf die Teilnahme an Therapiestudien [26] oder bestmögliche, unterstützende Behandlungsmaßnahmen beschränkt [12].

Der Endpunkt wurde in der Studie CLTR0301-301 angemessen und in Übereinstimmung mit relevanten Leitlinien operationalisiert und ist bei Patienten mit AML ein wichtiger Prognosefaktor. Die Patientenrelevanz des Endpunkts kann bei fehlender Surrogatvalidierung allerdings nicht nach den Kriterien der evidenzbasierten Forschung belegt werden. Der Endpunkt wird aufgrund seines besonderen prognostischen Stellenwerts als patientenrelevant erachtet und ergänzend dargestellt.

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben

Operationalisierung

Der Endpunkt war definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Versagen der Induktion (persistierende Erkrankung), Rezidiv nach Komplettremission (CR oder CRi) oder Tod des Patienten ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. In die primäre Analyse wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen. Patienten ohne eines dieser Ereignisse wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. In einer *a priori* geplanten Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert, um den Behandlungseffekt von CPX-351 isoliert ohne den Einfluss einer Stammzelltransplantation bewerten zu können.

Ein Rezidiv liegt laut DGHO-Leitlinie dann vor, wenn der Anteil der Knochenmarkblasten mindestens 5% betrug, nach einer Komplettremission erneut Blasten im peripheren Blut, die nicht mit reaktiver Blutbildregeneration erklärbar sind, auftraten [8].

Das ELN sowie die „International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia“ empfehlen das ereignisfreie Überleben als Endpunkt in klinischen Studien. Die Operationalisierung und Zensierung des Endpunkts entsprechen den Empfehlungen des ELN und der „International Working Group“ [4, 19, 26]. Auch die Kriterien zur Bewertung eines Induktionsversagens und hämatologischen Rückfalls entsprechen denjenigen des ELN [4, 26]. Da sich die Therapiesituation inzwischen verbessert hat und die Patienten auch über ein Induktionsversagen und Rezidiv hinaus überleben können, ist das ereignisfreie Überleben nach Einschätzung des ELN möglicherweise als Wirksamkeitsendpunkt besser geeignet als das Gesamtüberleben [4].

Die meisten Patienten rezidivieren innerhalb von 1-3 Jahren nach der Therapie. Im Rahmen klinischer Studien sollte das Knochenmark möglichst alle drei Monate über die ersten zwei Jahre untersucht werden. Blutuntersuchungen sollten während der ersten zwei Jahre alle 1-3 Monate und danach alle 3-6 Monate über bis zu fünf Jahre stattfinden [26].

Patientenrelevanz

Die Induktion einer dauerhaften ersten kompletten Remission ist bei AML entscheidend für ein langes rezidivfreies Überleben und ohne weitere Therapie würden fast alle Patienten ein Rezidiv erleiden. Bei der Mehrzahl der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, tritt die AML innerhalb von drei Jahren erneut auf [4]. Diese Patienten haben eine schlechte Prognose und die Therapieoptionen sind weiterhin unbefriedigend. Ältere Patienten mit einem frühen Rezidiv und/oder ungünstiger Zytogenetik haben eine besonders schlechte Prognose. Es gibt derzeit keine etablierte Standardtherapie für Patienten im Rezidiv, eine Therapie mit dem Ziel einer Komplettremission und anschließender Stammzelltransplantation ist allerdings allgemein zur Zweitlinientherapie anerkannt. Gemäß ELN-Leitlinie stellt eine Stammzelltransplantation bei Patienten, die erneut eine Remission erreichen, die Therapie der Wahl dar. Retrospektive Untersuchungen zeigen, dass etwa 20% bis 50% der Patienten auch nach Re-Induktion und autologer Stammzelltransplantation längerfristig überleben [4].

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt. Die Mortalität wird bereits über den Endpunkt Gesamtüberleben erfasst und ist *per se* patientenrelevant. Die Komponenten primäres Therapieversagen und Rezidiv des zusammengesetzten Endpunkts sind für die Patienten von entscheidender Bedeutung, da diese die Grundlage für Therapieentscheidungen bilden und damit einhergehend prognostisch einen hohen Stellenwert besitzen. Auch das ELN stuft das ereignisfreie Überleben als bedeutenden Wirksamkeitsendpunkt ein.

Endpunkt: Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)

Operationalisierung

Die Analyse ist auf Patienten beschränkt, die auf die Induktion angesprochen haben (CR oder CRi). Der Endpunkt ist definiert als Zeitraum zwischen dem Erreichen einer Komplettremission (mit oder ohne hämatologische Regeneration) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten, ungeachtet der Ursache. Bei Patienten ohne eines dieser Ereignisse wurde der letzte Untersuchungszeitpunkt berücksichtigt. Bei Patienten in Remission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi), deren Hämatopoese sich im Studienverlauf erholte (d.h., CR), wurde der Zeitpunkt des CRi zur Analyse herangezogen.

Validität

Die „International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia“ empfiehlt neben dem Gesamtüberleben das rezidivfreie Überleben als primären Endpunkt in Phase III-Studien [19]. Auch das ELN empfiehlt das rezidivfreie Überleben als Endpunkt in klinischen Studien [26]. Die Operationalisierung und Zensierung des Endpunkts entsprechen den Empfehlungen des ELN und der „International Working Group“ [26] [19].

Patientenrelevanz

Die Dauer der ersten kompletten Remission ist ein Prädiktor für das Ansprechen auf eine Salvage-Therapie, eine zweite Komplettremission und Heilung werden allerdings selten erreicht. Bleiben die Patienten über einen längeren Zeitraum rezidivfrei (>12 Monate) ist das Rezidiv in der Regel sensitiv gegenüber einer erneuten Chemotherapie und die Wahrscheinlichkeit für eine erneute komplette Remission höher. Patienten, die erst spät ein Rezidiv entwickeln, haben nach Salvage-Therapie Aussicht auf ein längeres ereignisfreies Überleben und Gesamtüberleben als Patienten mit nur kurzer Erstremission. Patienten, die bereits weniger als sechs Monate nach der Erstremission ein Rezidiv entwickeln, haben eine besonders schlechte Prognose vergleichbar mit primär therapierefraktären Patienten [30].

Der Endpunkt ist für Patienten aufgrund des besonderen Stellenwerts hinsichtlich ihrer Prognose und der weiteren Therapieoptionen von hoher Bedeutung. Das Gesamtüberleben ist ein patientenrelevanter Endpunkt, einem verlängerten Gesamtüberleben kann allerdings sowohl eine geringere Toxizität, wie z.B. eine niedrigere therapiebedingte Mortalität als auch eine bessere Wirksamkeit der Prüfintervention zugrunde liegen. Daher ist das krankheitsfreie Überleben von besonderer Bedeutung, um neben der krankheits- oder therapiebedingten Mortalität den Therapieeffekt auf den Krankheitsverlauf zu erfassen.

Der G-BA nimmt wie folgt Stellung: „Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der RATIFY-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw. das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant“ [31]. Diese Aussage bezieht sich zwar auf jüngere AML-Patienten mit einer FLT3-Mutation und nicht auf die gegenständliche Subpopulation, dennoch wird der Endpunkt auch im vorliegenden Anwendungsgebiet aus

vorgenannten Gründen als patientenrelevant eingeschätzt. Endpunkt: Rate der Stammzelltransplantationen (ergänzend dargestellt)

Operationalisierung

In der Studie CLTR0310-301 war eine Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie entweder anstelle oder nach der Chemotherapie-Konsolidierung erlaubt. Die Entscheidung, ob eine Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie eingeleitet wird, oblag dem Prüfarzt entsprechend der klinikeigenen Therapiestandards. Die erste Konsolidierung war zwischen Tag 35 und 75 nach der letzten Induktion vorgesehen und auf Patienten beschränkt, deren Blutbild sich zumindest teilweise normalisiert hatte. Die Zahl sowie der Prozentsatz der Stammzelltransplantationen wurden in der Studie erhoben. Bei der Analyse wurden Patienten berücksichtigt, die die Konditionierung zur Stammzelltransplantation begonnen hatten.

Validität

Das ELN empfiehlt die Transplantationsrate nicht speziell als Endpunkt für Phase 3-Studien bei AML-Patienten [4].

Der „Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity"-Index wird eingesetzt, um die transplantationsbedingte Mortalität auf Grundlage der Komorbidität nach einem Punktesystem abzuschätzen [32, 33]. In der Studie CLTR0310-301 lag es im Ermessen der Prüfärzte bzw. Studienzentren, welche Methode zur Risikoabschätzung eingesetzt wurde.

Patientenrelevanz

Nach allogener Stammzelltransplantation sind Rezidive selten, diese ist allerdings insbesondere bei älteren Patienten häufig mit behandlungsbedingter Toxizität bis hin zu fatalen Nebenwirkungen verbunden [34]. Bei intensiv therapierten, älteren Patienten jenseits von 60 Jahren werden ohne allogene Stammzelltransplantation nur Langzeitremissionen von etwa 10% und ein medianes Überleben von 10-12 Monaten erreicht. Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand, die auf die Induktion angesprochen hatten, werden nach Stammzelltransplantation Langzeitremissionen von etwa 30% erreicht [35]. Laut ELN-Leitlinie wird die allogene SZT generell empfohlen, wenn die Häufigkeit eines Rezidivs ohne das Verfahren bei 35% bis 40% liegen würde [4]. Internationale Leitlinien europäischer, amerikanischer und britischer Fachgesellschaften stimmen darin überein, dass bei Patienten in erster Komplettremission mit intermediärem oder hohem Risiko eine allogene Stammzelltransplantation angezeigt ist oder diese zumindest eine Option darstellt, wenn ein verwandter Spender vorhanden ist. Bei Patienten ohne verwandten Spender sind die Empfehlungen nicht konsistent. Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung oder Patienten im Rezidiv sollten leitlinienübergreifend, falls möglich, eine allogene Stammzelltransplantation erhalten [36].

Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der erheblichen Fortschritte der Supportivtherapie bei älteren AML-Patienten ist das Risiko behandlungsbedingter Mortalität inzwischen wesentlich niedriger als das Risiko

einer behandlungsrefraktären Erkrankung. Die behandlungsbedingte Mortalität hat in den letzten Jahren deutlich abgenommen [20].

Daunorubicin ist mit potentiell schwerwiegender Toxizität verbunden, einschließlich Knochenmarkdepression, sekundäre Leukämie, Kardiotoxizität, Infektionen, Dehydrierung aufgrund starker Übelkeit und Erbrechen, Mukositis, Tumorlysesyndrom und Gewebenekrose oder Thrombophlebitis an der Injektionsstelle (Tabelle 4-2) [37].

Die Nebenwirkungen von Cytarabin sind dosisabhängig. Am häufigsten betreffen die Nebenwirkungen den Gastrointestinaltrakt. Cytarabin ist myelotoxisch und verursacht hämatologische Nebenwirkungen (Tabelle 4-2). Therapielimitierend ist das Auftreten einer Knochenmarkhypoplasie [38].

Tabelle 4-2: Nebenwirkungen von Daunorubicin und Cytarabin gemäß Fachinformation

SOK	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Daunorubicin (Daunoblastin®) [37]**	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [39]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Sehr häufig: Sepsis/Septikämie, Infektion Nicht bekannt: Septischer Schock	Virale, bakterielle, parasitäre, Schimmelpilz- und Saprophyteninfektionen Gelegentlich: Pneumonie, Sepsis (Immunsuppression) [38]
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	Gelegentlich: akute myeloische Leukämie Nicht bekannt: myelodysplastisches Syndrom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig: Knochenmarkinsuffizienz, Panzytopenie, Leukopenie, Granulozytopenie (Neutropenie), Thrombozytopenie, Anämie	Häufig: Blutbildveränderungen (Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie, Megaloblastose); treten dosisabhängig auf, bei konventionellen Dosen die Leukopenie mit einem Tiefstwert an den Tagen 12 bis 24. Verminderte Retikulozyten, morphologische Veränderungen des Knochenmarks. Die Hochdosistherapie ist mit einer erheblichen Myelotoxizität verbunden. Hämorrhagien. Gelegentlich: Immunsuppression, Sepsis.
Erkrankungen des Immunsystems	Nicht bekannt: Anaphylaxie/anaphylaktoide Reaktionen	Sehr häufig: Cytarabin-Syndrom: gekennzeichnet durch Fieber, Myalgien, Knochenschmerzen, gelegentlich Brustschmerzen, makulopapulösen Ausschlag, Konjunktivitis und Unwohlsein. Die Symptome treten gewöhnlich 6 bis 12 Stunden nach Applikation auf. Kortikosteroide erwiesen sich als effektiv bei der Prophylaxe dieses Syndroms. Gelegentlich: allergische Reaktionen vom Soforttyp (Urtikaria, Anaphylaxie). Nicht bekannt: Anaphylaxie, allergisches Ödem
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt: Dehydratation, akute Hyperurikämie (mit möglicher Beeinträchtigung der Nierenfunktion, v. a. bei Vorliegen von erhöhten Leukozytenzahlen vor Beginn der Behandlung)	Häufig: Anorexie, Hyperurikämie

SOK	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Daunorubicin (Daunoblastin®) [37]**	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [39]**
Erkrankungen des Nervensystems		Häufig: zerebrale/zerebellare Störungen (Nystagmus, Dysarthrie, Ataxie, Verwirrtheitszustände), Kopfschmerzen, Denkstörungen, Somnolenz, Lethargie, Koma, Krampfanfällen und Anorexie. Selten: Schwindel, Nervenentzündungen Nicht bekannt: In Einzelfällen wurde über periphere Nervenschäden nach hoch dosiertem Cytarabin berichtet sowie über Fälle von verzögerter progressiver aszendierender Paralyse.
Augenerkrankungen		Häufig: Konjunktivitis, Keratitis, Photophobie, Augenbrennen, starker Tränenfluss und Sehbeschwerden; hämorrhagische Konjunktivitis, ulzerative Keratitis. […]
Herzerkrankungen	Sehr häufig: Kardiomyopathie (mit klinischer Manifestation mit Dyspnoe, Zyanose, Ödemen [peripher, kardial], Hepatomegalie, Aszites, Pleuraerguss und kongestiver Herzinsuffizienz) Gelegentlich: Myokardinfarkt Nicht bekannt: Myokardischämie (Angina pectoris), endomyokardiale Fibrose, Perikarditis/Myokarditis, supraventrikuläre Tachyarrhythmien (wie etwa Sinustachykardie, ventrikuläre Extrasystolen, Herzblock)	Gelegentlich: akute Perikarditis. Sehr selten: Herzmuskelschäden, vorübergehende Störungen des Herzrhythmus.
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Blutung Nicht bekannt: Flush, Schock, Thrombophlebitis, Phlebosklerose (Venensklerosen können in der Folge einer Injektion des Arzneimittels in ein kleines Gefäß oder einer wiederholten Injektion in die gleiche Vene auftreten)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	Nicht bekannt: Hypoxie	Gelegentlich: Lungenödeme durch Erhöhung der Permeabilität der Alveolarkapillaren, Atembeschwerden, diffuse interstitielle Pneumonie

SOK	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Daunorubicin (Daunoblastin®) [37]**	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [39]**
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Übelkeit/Erbrechen, Diarrhö, Ösophagitis, Mukositis/Stomatitis (Schmerzen oder Brennen, Erythem, Erosionen, Ulzerationen, Blutung, Infektionen) Häufig: Bauchschmerzen Nicht bekannt: Kolitis	Häufig: Mukositis, Schleimhaut-ulzerationen (oral, anal) vor allem bei der Hochdosisbehandlung; schwere Diarrhöen mit entsprechendem Kalium- und Eiweißverlust. Übelkeit und Erbrechen (besonders nach schneller intravenöser Injektion), Dysphagie. Gelegentlich: Darmnekrose, nekrotisierende Kolitis. Insbesondere bei der Hochdosistherapie kommt es gelegentlich zu Darmnekrosen mit Ileus und Peritonitis. Selten: Ösophagusulzeration, Ösophagitis.
Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt: Hepatitis, Leberversagen	Häufig: Anstieg der cholestase-anzeigenden Enzyme und Hyperbilirubinämie. Nicht bekannt: Einzelne Mitteilungen über das Auftreten von Lebervenen-thrombosen (Budd-Chiari-Syndrom) liegen vor. Es können Leberabszesse auftreten. In Einzelfällen wurde über das Auftreten von Pankreatitiden bei der Cytarabin-Hochdosistherapie berichtet. Selten: Gelbsucht.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Aopezie (reversibel), Erythem, Hautausschlag Nicht bekannt: Kontaktdermatitis, Überempfindlichkeit bei Bestrahlung (Recall-Phänomen), Pruritus, Hyperpigmentierung der Haut und Nägel, Urtikaria	Häufig: makulopapulösen Exantheme, Erythrodermien, Erytheme, Alopezie. Nach hoch dosiertem Cytarabin entwickeln bis zu 75% der Patienten ein generalisiertes Erythem mitunter mit Blasenbildung und Desquamation Gelegentlich: brennende Schmerzen an den Handinnenflächen und Fußsohlen.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gelegentlich: Myalgien und/oder Arthralgien im Bereich des Nackens und der Beine. Sehr selten: Das Auftreten einer Rhabdomyolyse wurde beschrieben.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt: Chromaturie (Rotfärbung des Urins für 1 bis 2 Tage nach Applikation)	Gelegentlich: Anstieg des Plasmakreatinins, Nierenfunktions-störungen. Selten: Harnretention.
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht bekannt: Amenorrhoe, Azoospermie	

SOK	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Daunorubicin (Daunoblastin®) [37]**	**UEs gemäß Fachinformation nach Häufigkeit** **Cytarabin Accord 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung [39]**
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig: Pyrexie, Schmerzen Häufig: Phlebitis an der Infusionsstelle Nicht bekannt: Tod, Hyperpyrexie, Extravasation an der Infusionsstelle (sofortiger lokaler Schmerz/Brennen, schwere Cellulitis, schmerzhafte Ulzeration und Gewebenekrose), venöse Sklerose, Schüttelfrost	Häufig: Gewebeschädigungen am Injektionsort, Thrombophlebitis, Fieber und Halsentzündung. Nicht bekannt: In Einzelfällen wurde nach hoch dosiertem Cytarabin das Syndrom einer inadäquaten Adiuretin-Inkretion beobachtet.
Untersuchungen	Sehr häufig: Ehöhung der Bilirubinwerte im Blut, Erhöhung von Aspartataminotransferase, Erhöhung der Blutwerte für alkalische Phosphatase Häufig: EKG-Anomalien (z. B. nicht-spezifische ST-T-Wellenverände-rungen, QRS-Niedervoltage, T-Wellen)	
Sehr häufig (≥1/10) Häufig (≥1/100 bis <1/10) Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100) Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000) Sehr selten (<1/10.000) Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) EKG: Elektrokardiogramm, v. a.: vor allem		

Operationalisierung

Die Operationalisierung der Endpunkte ist in Tabelle 4-30 beschrieben.

Infektionen, Blutungsereignisse, Kardiotoxizität und gastrointestinale UEs waren in der Studie CLTR0310-301 prospektiv als UEs von besonderem Interesse definiert (SAP Version 2.0: Abbildung 4-1). Diese UEs sind unter zytotoxischer Chemotherapie zu erwarten und die hohe Kardiotoxizität von Anthracyclinen ist bekannt. Da CPX-351 als liposomale Formulierung länger im Knochenmark persistiert als konventionelles Cytarabin und Daunorubicin, könnte nicht nur die anti-leukämische Wirkung, sondern auch die Myelosuppression unter CPX-351 stärker ausgeprägt sein als unter den konventionellen Formulierungen. Die 7+3-Chemotherapie ist häufig mit Thrombozytopenien verbunden, in deren Folge eine höhere Blutungsneigung zu erwarten ist.

Als Zytostatika sind sowohl Cytarabin als auch Daunorubicin häufig bis sehr häufig mit myelosuppressiven Nebenwirkungen verbunden (Tabelle 4-2). Dementsprechend wurde die hämatologische Funktion in der Studie CLTR0310-301 während der Behandlung engmaschig überwacht und über ein Jahr nach Behandlungsende nachverfolgt. Da die weiteren Therapieoptionen von AML-Patienten u.a. davon abhängen, wie schnell und in welchem

Ausmaß sich das Blutbild nach einer Induktions- oder Konsolidierungstherapie erholt, und es sich um prospektiv geplante Analysen handelt, werden folgende Endpunkte ergänzend dargestellt: Inzidenz von (febriler) Neutropenie, Panzytopenie und Thrombozytopenie (SOK „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“) sowie prospektiv erhobene Laborparameter, die mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehen können (Hämoglobin, erniedrigte Zahl von Leukozyten, Neutrophilen/Granulozyten und Thrombozyten und Lymphopenie; Zeit bis zur hämatologischen Erholung).

Neben den bereits vordefinierten UEs von besonderem Interesse werden folgende sehr häufig unter Daunorubicin und/oder Cytarabin auftretende UEs oder bekannte schwere Nebenwirkungen (gemäß Fachinformation) dargestellt:

- Sepsis (bereits über Infektionen als vordefiniertes UE von besonderem Interesse erfasst)
- Anaphylaxie/anaphylaktische Reaktionen und Überempfindlichkeit
- Erkrankungen des Nervensystems
- Augenerkrankungen
- Gefäßerkrankungen
- Erbrechen/Übelkeit (bereits über gastrointestinale Nebenwirkungen als vordefiniertes UE von besonderem Interesse erfasst)
- Leberversagen und Hepatitis
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Schmerzen (Bauchschmerzen sowie sofortiger lokaler Schmerz am Applikationsort / schmerzhafte Ulzeration und Gewebenekrose, [37]) treten unter Behandlung mit Daunorubicin sehr häufig auf und sind je nach Schwere als patientenrelevant einzustufen. Es liegt allerdings keine MedDRA SMQ für den Endpunkt „Schmerzen“ vor, sodass der Endpunkt nicht adäquat operationalisiert werden kann. Daher wurde auf entsprechende Post-hoc-Auswertungen verzichtet.

Auf die Darstellung von malignen Erkrankungen, die sicherlich patientenrelevant sind, wurde verzichtet, da der Beobachtungszeitraum für diese Ereignisse zu kurz ist.

Validität

Die unerwünschten Ereignisse wurden nach internationalen Standards in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung („Good Clinical Practice“) und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet.

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der *Verringerung von Nebenwirkungen* oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [25].

Nach einem Addendum des CONSORT-Statements (“Better Reporting of Harms in Randomized Trials”) können bei Populationen und Interventionen, die „harte“ Endpunkte beeinflussen (wie z.B. das Überleben), schwere und lebensbedrohliche UEs die einzigen sein, die für die Nutzen-Risiko-Bewertung von Bedeutung sind. Ein Therapieabbruch und Studienausschluss aufgrund eines UEs sind besonders wichtig, da sie die endgültige Entscheidung des Studienteilnehmers und/oder Arztes widerspiegeln, die Behandlung zu beenden [40].

Gemäß IQWiG (Allgemeine Methoden 5.0) können dabei insbesondere diejenigen unerwünschten Wirkungen als relevant bezeichnet werden, die

- „den Nutzen der Intervention teilweise oder ganz aufwiegen könnten,
- sich zwischen zwei oder mehr ansonsten gleichwertigen Therapieoptionen erheblich unterscheiden könnten,
- insbesondere bei denjenigen Therapieoptionen auftreten, die besonders effektiv sein könnten,
- eine Dosis-Wirkungs-Beziehung haben könnten,
- von Patientinnen und Patienten als besonders wichtig angesehen werden und die
- von schwerwiegender Morbidität oder gar erhöhter Mortalität begleitet sind oder in der Folge mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität einhergehen“ [17].

Auf Grundlage der Empfehlungen des IQWiGs werden diejenigen UEs als patientenrelevant eingeschätzt, die den Nutzen der Intervention teilweise oder vollständig aufheben könnten und mit schwerwiegender Morbidität bis hin zu fatalen Ereignissen verbunden sind [17]. Zur Bewertung des Zusatznutzens oder Schadens von CPX-351 werden nur schwere (Grad 3-5) oder schwerwiegende UEs herangezogen. Von wenigen Ausnahmen abgesehen werden nur klinische Endpunkte berichtet.

Bei fehlender Surrogatvalidierung kann die Patientenrelevanz der hämatologischen Endpunkte in Zusammenhang mit Laboranalysen nicht abschließend bewertet werden. Dennoch sind diese Endpunkte für die Patienten von Bedeutung, da diese entscheidend sein können, ob der Patient für eine potentiell kurative Therapie infrage kommt. Darüber hinaus kann die hämatologische Toxizität unter Chemotherapie lebensbedrohlich sein, sodass mindestens ab Grad 4-Ereignissen von einer Patientenrelevanz auszugehen ist.

Da auch die kardiale Auswurffraktion für die Therapieplanung von Bedeutung ist, wird diese, ausgedrückt als Rate der gemeldeten UEs (MedDRA PT), ergänzend dargestellt.

Sekundärmalignome, die nach zytotoxischer Chemotherapie auftreten können, sind patientenrelevant. Diese wurden nicht dargestellt, da der Beobachtungszeitraum in der Studie CLTR03010-301 als zu kurz erachtet wird.

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 Effekten[4] 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 verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] 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

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Tabelle 4-3 gibt einen kurzen Überblick der klinischen CPX-351-Studien, die die Grundlage der Zulassung von CPX-351 bilden.

Tabelle 4-3: Charakteristika der Studienpopulationen der CPX-351-Studien

Studie	Diagnose, Fragestellung, Phase	Alter zu Studien-einschluss (Jahre)	Stadium der AML	
			Neu diagnostiziert, nicht vorbehandelt	Rezidiv oder therapierefraktär
101	Fortgeschrittene hämatogische Krebserkrankungen, Dosiseskalation, Phase 1, einarmig	Über 18	Nein	Ja
204	AML nicht vorbehandelt, Phase 2, RCT	60-75	Ja	Nein
205	AML in erstem Rezidiv, Phase 2, RCT	18- 65	Nein	Ja
206	AML, ALL oder MDS, QTc-Studie, Phase 2, einarmig	18- 80	Ja	Ja
301	Hochrisiko-AML nicht vorbehandelt, Phase 3, RCT	60-75	Ja	Nein
AML: Akute myeloische Leukämie, ALL: Akute lymphatische Leukämie, MDS: Myelodysplastisches Syndrom, RCT: Randomised controlled trial Quellen: 101 [41], 204 [42], 205 [43], 206 [44], 301 [45].				

CPX-351 wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet hauptsächlich auf Basis der randomisierten Phase 3-Studie CLTR0310-301 zugelassen. In die Studie wurden Patienten im Alter zwischen 60 und 75 Jahren mit einer pathologisch bestätigten Diagnose einer Hochrisiko-AML nach den WHO-Kriterien eingeschlossen [16]. Nicht vorbehandelte Patienten mit folgenden AML-Subtypen nahmen an der Studie teil: Therapie-bedingte AML, AML mit vorangegangener Myelodysplasie (MDS), AML mit vorangegangener chronischer), myelomonozytärer Leukämie (CMMoL) und *de novo* AML mit MDS-charakteristischen, karyotypischen Anomalien. Bei den Studien 101 und 206 handelt es sich nicht um randomisierte Studien, die zur Beantwortung der gegenständlichen Fragestellung insofern nicht geeignet sind. Eine Meta-Analyse der Studien 205 und 301 ist aufgrund der erheblichen Unterschiede zwischen den Studien hinsichtlich der Patientenpopulation und Vergleichs-

therapie nicht möglich. In die Studie 205 wurden Patienten im ersten Rezidiv eingeschlossen und daraus folgend erhielten die Patienten der Kontrollgruppe eine von der Fragestellung abweichende Behandlung (Salvage-Therapie im Ermessen des Prüfarztes nach den kliniküblichen Standards) [43].

Da an der Studie 204 Patienten mit nicht vorbehandelter AML inklusive Patienten mit schlechter Prognose teilgenommen haben, und der Altersbereich demjenigen der pivotalen Studie 301 entspricht, käme die Studie 204 gegebenenfalls für eine Meta-Analyse infrage [42].

In die Studie CLTR0308-204 wurden wie in der Studie 301 nicht vorbehandelte Patienten mit AML im Alter zwischen 60 und 75 Jahren eingeschlossen. Es handelt sich um eine randomisierte, offene Studie der Phase 2b. Voraussetzung für den Einschluss war eine pathologisch gesicherte Standard- oder Hochrisiko-AML und die Patienten mussten für eine intensive Chemotherapie geeignet sein (ECOG-Status 0-2). An der Studie nahmen Patienten mit *de novo* AML sowie sekundärer AML mit vorangegangener hämatologischer Erkrankung(MDS und myeloproliferative Erkrankungen) und Therapie-assoziierter AML (t-AML) teil.

Die Teilnehmer der Studie 204 wurden der Behandlung mit CPX-351 oder herkömmlichem Cytarabin und Daunorubicin im Verhältnis 2:1 randomisiert zugeteilt (gemäß Fallzahlschätzung N=80 bzw. N=40) und nach ihrem Progressionsrisiko stratifiziert. Standard-Risiko war dabei als *de novo* AML, Alter zwischen 60 und <70 Jahren und weniger als drei zytogenetische Anomalien definiert. Ein hohes Risiko lag vor, wenn eine sekundäre AML (nach vorangegangener MDS/MPN) oder Therapie-assoziierte AML (t-AML) diagnostiziert wurde, die Patienten zwischen 70 und 75 Jahre alt waren oder mehr als drei zytogenetische Anomalien aufwiesen.

Die Patienten der CPX-351-Gruppe wurden mit 100 E/m^2 an Tag 1, 3 und 5 der ersten Induktion und 100 E/m^2 an Tag 1 und 3 der zweiten Induktion sowie der Konsolidierungszyklen behandelt. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde das Standard-7+3-Schema eingesetzt, bestehend aus 100 mg/m^2/Tag Cytarabin als Dauerinfusion über 7 Tage und Daunorubicin in einer Dosis von 45 oder 60 mg/m^2/Tag an Tag 1, 2 und 3 des ersten Induktionszyklus. Zur zweiten Induktion erhielten die Patienten der Kontrollgruppe das 5+2-Schema, d.h., Cytarabin 100 mg/m^2/Tag an Tag 1-5 und Daunorubicin in einer Dosis von 45 oder 60 mg/m^2/Tag an den ersten beiden Tagen. Während die Patienten der CPX-351-Gruppe CPX-351 zur Konsolidierung erhielten, lag die Wahl der Konsolidierungstherapie bei den Patienten der Kontrollgruppe im Ermessen des Prüfarztes. Zur Konsolidierung sollte vorzugsweise Cytarabin in einer Dosis von 100-200 mg/m^2/Tag über 5-7 Tage allein oder in Kombination mit einem Anthracyclin (Idarubicin oder Daunorubicin) oder eine Monotherapie mit Cytarabin in einer Dosis von 1,0-1,5 g/m^2/Tag über 4-6 Tage eingesetzt werden. Unter bestimmten, vordefinierten Bedingungen durfte den Patienten der Kontrollgruppe bei Versagen der Induktion CPX-351 zur Konsolidierung verabreicht werden (Crossover). Es waren bis zu zwei Induktions- und bis zu zwei Konsolidierungszyklen möglich.

Die Patienten wurden über ein Jahr bezogen auf das Ende der Behandlung nach im Protokoll festgelegten Kriterien nachbeobachtet. Mit Protokoll-Amendement 3 (Version 4 vom 02.08.2010) wurde die Nachbeobachtungszeit auf 1-2 Jahre verlängert, da das mediane Überleben zum Zeitpunkt der protokollgemäßen Abschlussanalyse nach einem Jahr noch nicht erreicht war. Allerdings lag bei vielen der Patienten keine schriftliche Erklärung vor, dass sie mit dieser Änderung einverstanden waren. Dies war bei Patienten aus 12 der insgesamt 18 Zentren der Fall. Daher wurden diese Post-hoc-Daten als nicht valide eingestuft und protokollgemäß im finalen Studienbericht nicht dargestellt.

Der primäre Endpunkt war die Rate der Komplettremissionen mit vollständiger hämatologischer Erholung nach der Induktion. Mit Ausnahme des Endpunkts Gesamtüberleben wurden bei den Analysen der Wirksamkeitsendpunkte nur Daten vor dem Crossover berücksichtigt. Insgesamt 10 der 41 randomisierten Patienten der Kontrollgruppe (24,4%) wechselten auf CPX-351 nachdem die Standard-Induktion versagt hatte. Eine Analyse getrennt nach Risikogruppen oder AML-Typ war in der Studie 204 nicht prospektiv geplant.

Insgesamt 52/84 Patienten der CPX-351-Gruppe und 25/41 Patienten der Kontrollgruppe wiesen ein hohes Progressionsrisiko auf, definiert als sekundäre AML oder ungünstige Zytogenetik oder Alter zwischen 70 und 75 Jahren. Die Ansprechrate (CR, primärer Endpunkt) unterschied sich bei den Patienten mit schlechter Prognose im Gruppenvergleich nicht (42,3% CPX-351, 44,0% Kontrolle, p=0,6515; Studienbericht: Tabelle 14.2.1.2). Die Patienten der CPX-351-Gruppe mit hohem Risiko (N=50) überlebten im Median 127,50 Tage ohne Ereignis verglichen mit 43,00 Tagen nach 7+3-Chemotherapie (N=25) (HR 0,90 [95% KI 0,5, 1,5], p=0,6827; Studienbericht: Tabelle 14.2.3.1). Ein Ereignis war dabei definiert als Versagen der Therapie vor dem Crossover, persistente Erkrankung, Rezidiv oder Tod des Patienten. Bei Patienten mit sekundärer AML betrug das mediane ereignisfreie Überleben 72,0 Tage in der CPX-351-Gruppe (N=29) gegenüber 42,0 Tagen in der Kontrollgruppe (N=15; HR 0,67 [95% KI 0,3, 1,3], p=0,2318; Studienbericht: Tabelle 14.2.3.1).

Gemäß IQWiG (Allgemeine Methoden 5.0) muss vor einer Meta-Analyse geprüft werden, ob die Zusammenfassung der infrage kommenden Studien überhaupt sinnvoll ist, da die Studien bezüglich der Fragestellung vergleichbar sein müssen [17]. Von einer Meta-Analyse der Studien 301 (pivotale Phase 3-Studie) und der Studie 204 wurde aus den folgenden Gründen abgesehen:

- An der Studie 204 durften alle Patienten unabhängig von deren Prognose mit kürzlich diagnostizierter AML teilnehmen. Die pivotale Studie 301 war auf nicht vorbehandelte Hochrisiko-Patienten beschränkt, die in den vorangegangenen Phase-2-Studien (204 und 205) besonders gut auf CPX-351 angesprochen hatten. Die Stratifizierungskriterien der Hoch-Risikogruppe der Studie 204 entsprechen nicht den Haupteinschlusskriterien der pivotalen Studie 301 (z.B. Alter 70-75 Jahre in 204 vs. 60-75 Jahre in 205). Bei den Patienten der Studie 204, die die Hauptkriterien der Studie 205 erfüllen, handelt es sich daher um eine nicht randomisierte Subgruppe. Zum Zeitpunkt der Randomisierung der Studie 204 lag bei nur 29 der 84 Patienten (34,5%) der CPX-351-Gruppe und 15 der 41 Patienten (36,6%) der Kontrollgruppe eine sekundäre AML vor. Gemäß IQWiG könnten

sich die Behandlungsgruppen bei kleinen Fallzahlen innerhalb der Subgruppen in prognostischen Faktoren unterscheiden, wenn bei der Randomisierung nicht nach dem Subgruppenmerkmal randomisiert wurde. In diesem Fall ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen gefährdet [17].

Da die Randomisierung der für die Bewertung relevanten Subpopulation der Patienten der Studie 204 aufgehoben ist, wäre eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien 204 und 205 potentiell hoch verzerrt und damit einhergehend nicht interpretierbar.

- Zur Induktion durfte Daunorubicin in der Studie 204 in einer Dosis von 45 oder 60 mg/m^2/Tag eingesetzt werden, während in der pivotalen Studie 301 nur die höhere Daunorubicin-Dosis erlaubt war. Auch die Konsolidierungstherapie unterscheidet sich zwischen den Studien. Zum einen wurde im CPX-351-Arm der Studie 301 zur Konsolidierung eine niedrigere Dosis eingesetzt als in der Studie 204 (65 vs. 100 E/m^2/Tag), was insbesondere hinsichtlich der Sicherheitsanalyse einen Verzerrungsaspekt darstellt. Zum anderen erhielten die Patienten der Kontrollgruppe der Studie 204 eine Konsolidierung im Ermessen des Prüfarztes. Vorzugsweise sollte den Patienten der Kontrollgruppe eine Monotherapie mit Cytarabin oder eine Kombination aus Cytarabin und Daunorubicin oder Idarubicin zur Konsolidierung verabreicht werden. In der pivotalen Studie 301 war die Konsolidierung vorgegeben und bestand aus Cytarabin und Daunorubicin in festgelegten Dosierungen. Die Unterschiede zwischen Interventionen, insbesondere der Konsolidierung, sind zu groß, um eine Meta-Analyse zu erlauben.

- Im Gegensatz zur Studie 301 war in der Studie 204 ein Crossover zwischen den Behandlungsgruppen erlaubt. Angesichts der unter Umständen erheblichen Verzerrung, die sich aus dem Crossover in der Studie 204 ergibt, erscheint eine Zusammenfassung der beiden Studien nicht sinnvoll.

- Die Patienten der Studie 204 wurden protokollgemäß über ein Jahr nachbeobachtet und das mediane Überleben wurde in beiden Gruppen innerhalb dieses Zeitraums nicht erreicht. Die Patienten der pivotalen Studie 301 wurden über bis zu fünf Jahre nachverfolgt, was ausreichend war, um das mediane Überleben in beiden Gruppen zu bestimmen. Das 1-Jahresüberleben ist sicherlich ein patientenrelevanter Endpunkt, war in der pivotalen Studie 301 jedoch nicht *a priori* als Endpunkt definiert und entspricht auch nicht der international üblichen Operationalisierung (Randomisierung bis zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patienten nachweislich noch lebte oder Tod des Patienten). Die Nachbeobachtung von einem Jahr ist in der Studie 204 zu kurz, um das Gesamtüberleben adäquat zu erfassen.

Aus den oben genannten Gründen wird eine meta-analytische Zusammenfassung der Studien 301 und der für die Nutzenbewertung relevanten Subpopulation der Studie 204 als nicht sinnvoll erachtet.

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.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse und Schlussfolgerungen gegenüber methodischen Faktoren.

Als Sensitivitätsanalyse war eine Auswertung des primären Endpunkts „Gesamtüberleben“ sowie sekundärer Wirksamkeitsendpunkte (ereignisfreies Überleben und Rate und Dauer einer Komplettremission, CR oder CRi) in der Per-Protokoll-Population (PP) vordefiniert. Die PP-Population stellt eine Untergruppe der ITT-Population dar, und umfasst Patienten, die alle Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllten, mindestens eine Dosis eines Studienmedikaments erhielten und deren AML-Diagnose und -Typ von einem unabhängigen Pathologen bestätigt wurden (Studienbericht [43]).

Sensitivitätsanalyse zum Einfluss einer Stammzelltransplantation

Im Rahmen einer prospektiv geplanten Sensitivitätsanalyse wurde das Gesamtüberleben nach Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation in den Behandlungsgruppen ausgewertet. Diese Analyse hatte zum Ziel, den möglichen Einfluss einer Stammzelltransplantation auf das Gesamtüberleben zu untersuchen. Die Analyse (ITT) entspricht dem statistischen Modell der Primäranalyse, allerdings wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert, falls zutreffend. Eine Zensierung zum Zeitpunkt einer allogenen Stammzelltransplantation wird auch in der ELN-Leitlinie empfohlen [4].

Eine weitere Sensitivitätsanalyse hatte zum Ziel, den möglichen Einfluss einer Transplantation auf das ereignisfreie Überleben zu untersuchen. Die Stammzellempfänger wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Falls das Ereignis am Tag oder vor der Transplantation stattgefunden hatte, wurde dies als Ereignis gewertet. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert, wenn deren Erkrankung bis dahin nicht fortgeschritten oder rezidiviert war. Mit Ausnahme der Zensierung entsprechen die Analysen der Primäranalyse des ereignisfreien Überlebens.

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.

Hinsichtlich der Prognosefaktoren bei AML wird zwischen patienten- und krankheitsspezifischen Faktoren unterschieden. Zu den patientenspezifischen Faktoren zählen z.B. höheres Alter, Begleiterkrankungen und ein schlechter Allgemeinzustand, die für die frühe, therapiebedingte Sterblichkeit von Bedeutung sind. Krankheitsspezifische Faktoren umfassen u.a. die Leukozytenzahl, frühere MDS, zytotoxische Vortherapie einer anderen Krebserkrankung oder leukämiespezifische, genetische Marker, die Vorhersagen zur Resistenz gegenüber Standardtherapien erlauben [20].

Gemäß Studienprotokoll Version 2.3 (Kapitel 11.5.1) wurde untersucht, ob der Behandlungseffekt auf die zeitabhängigen Variablen von den Stratifizierungsfaktoren abhängt. Hierzu wurde *a priori* ein multivariates Cox-proportionales Hazard-Regressionsmodell eingesetzt. Folgende Subgruppenmerkmale wurden prospektiv untersucht:

- Alter: 60-69 vs. 70-75 Jahre

  Gemäß Dossiervorgabe sollte, soweit sinnvoll, eine Effektmodifikation durch das Alter untersucht werden. Da das Alter ein Stratifizierungsfaktor der Studie CLTR0310-301 darstellt, werden die Subgruppenergebnisse berichtet. Bei älteren Patienten (≥60 Jahre) ist die Prognose aufgrund der höheren Mortalitätsrate unter Induktionschemotherapie und einer häufig resistenten Krankheit in der Regel schlechter [46]. Patienten jenseits von 75 Jahren mit signifikanter Komorbidität profitieren, von wenigen Ausnahmen abgesehen, nicht von einer konventionellen Chemotherapie [12]. Ältere Patienten erreichen seltener als jüngere Patienten eine Komplettremission und nur wenige überleben langfristig [34]. Das 5-Jahresüberleben von AML Patienten unter 30 Jahren beträgt 60%, bei Patienten zwischen 45 und 54 Jahren 43%, zwischen 55 und 64 Jahren 23% und sinkt im höheren Alter weiter deutlich ab [8].

  Ältere Patienten weisen häufiger ungünstige zytogenetische Veränderungen und eine multiresistente Erkrankung auf [30]. Insbesondere frühere hämatologische Erkrankungen, vorausgegangene Chemotherapien zur Behandlung anderer Malignome und zytogenetische und genetische Anomalien wirken sich bei älteren Patienten ungünstig auf das klinische Ergebnis aus Bei vielen älteren Patienten jenseits von 70 Jahren wird insbesondere bei Vorliegen schwerer Begleiterkrankungen keine intensive Induktionstherapie mit kurativer Intension durchgeführt. Je nach Allgemeinzustand, Risikoscore und Therapiewunsch ist jedoch auch bei älteren Patienten (>70 Jahre) eine kurativ intendierte, intensive Therapie angezeigt [33, 47].

  Bei AML-Patienten wurden folgende Altersgruppen zur Risikostratifizierung eingesetzt bzw. untersucht: ≤60 vs. >60 Jahre; 60-70/60-69 bzw. ≥71/70 Jahre [48].

  Bei 3.365 Patienten mit neu diagnostizierter AML, die sich einer intensiven Chemotherapie unterzogen hatten, war die frühe Sterblichkeit bei älteren Patienten höher als bei Jüngeren [48]. Die frühe Sterblichkeit unterschied sich jedoch nicht zwischen den Altersgruppen ≤60, 61-70 und 71 Jahre und älter. Die Ergebnisse legen nahe, dass das Alter hinsichtlich der frühen Mortalität ein Surrogat für andere Effektmodifikatoren ist. Daher ist es fraglich, ob das Alter allein weiterhin therapieentscheidend sein sollte [48]. Die Toxizität von Hochdosiscytarabin ist bei älteren Patienten oberhalb von 65 Jahren erhöht

  Die Untersuchung des Subgruppenmerkmals ist sinnvoll, da die Prognose mit dem Alter zunehmend schlechter wird und die chemotherapie-bedingten Risiken bei älteren Patienten höher sind als bei Jüngeren, insbesondere bei signifikanter Komorbidität. Der *a priori* definierte Trennpunkt von 70 Jahren ist begründet, da dieser die Therapieentscheidungen mitbestimmt.

- AML-Subtyp
  Die Studienpopulation der Studie CLTR0310-301 wurde nach den AML-Subtypen stratifiziert, die die Patientenpopulation mit Hochrisiko AML charakterisieren:

  - Therapieassoziierte AML,
  - AML mit vorausgegangenem myelodysplastischem Syndrom und Vorbehandlung mit hypomethylierenden Substanzen,
  - AML mit vorausgegangenem myelodysplastischem Syndrom ohne Vorbehandlung mit hypomethylierenden Substanzen,
  - Vorausgegangene chronische myelomonozytäre Leukämie oder
  - *De novo* AML mit Myelodysplasie-typischem Karyotyp.

  Sekundäre AML aus vorangegangenen Myelodysplasien (MDS/MPN) gilt als krankheitsspezifischer Risikofaktor, der zur Prognoseabschätzung eingesetzt wird [32]. Vorangegangene myelodysplastische Syndrome sind bei älteren AML-Patienten prognostisch sehr ungünstig [34]. Spezifische, altersbezogene genetische Anomalien sowie ein myelodysplastisches Syndrom, eine chronische myelomonozytäre Leukämie, myeloproliferative Erkrankungen oder eine Vorbehandlung mit zytotoxischen Substanzen bei anderen Krebserkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko verbunden, dass die Erkrankung behandlungsresistent wird [4]. Die myelodysplastischen Veränderungen sind bei AML allerdings sehr heterogen und werden von anderen Autoren nicht als unabhängiger negativer Prädiktor eingestuft [32]. Die Studiengruppe „German AML Cooperative Group“ (AMLCG) und die Studienallianz Leukämie haben anhand einer retrospektiven Untersuchung intensiv behandelter älterer Patienten und einer unabhängigen Kohorte intensiv behandelter Patienten einen Prognosescore entwickelt, um die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf eine intensive Chemotherapie und die therapieassoziierte Mortalität vorauszusagen. Einer der klinischen Parameter des Scores ist die Art der AML, speziell *de novo* vs. sekundär nach vorausgegangener Strahlen- oder Chemotherapie [33, 46].

  Die Untersuchung des Behandlungseffekts nach AML-Subtyp erscheint sinnvoll, um die unterschiedlichen Entitäten der Hochrisiko AML zu analysieren.

Auf die Untersuchung weiterer Subgruppenmerkmale gemäß Dossiervorgabe, d.h., Geschlecht, Krankheitsschwere (z.B. ECOG) bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte wurde aus folgenden Gründen verzichtet:

> Die Patienten wurden in der zulassungsrelevanten Studie CLTR0301-301 nicht nach den vorgenannten Subgruppenmerkmalen stratifiziert. In diesem Fall ist die Vergleichbarkeit der Behandlungsgruppen innerhalb der Subgruppen gefährdet, sodass (nicht) vorhandene Unterschiede zwischen den Subgruppen allein durch diese Imbalance bedingt sein könnten, insbesondere bei kleinen Fallzahlen [17].

Post-hoc durchgeführte Subgruppenanalysen auf Studienebene sind im Allgemeinen kritisch zu betrachten [17] und besitzen keinen Beweischarakter. In der Studie CLTR0301-301 waren explorative uni- und multivariate Regressionsanalysen prospektiv geplant. Folgende Faktoren wurden in dem multivariaten Modell untersucht: Geschlecht, ECOG-Status, zytogenetisches Risiko, Zahl der weißen Blutkörperchen, Hämoglobin, Zahl der Knochenmarksblasten und FLT3-Mutation [14, 43] Gemäß IQWiG Methodenpapier ist der Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen anhand eines adäquaten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests zu erbringen [17]. Derartige Tests waren in der Studie nicht prospektiv geplant und auf entsprechende Post-hoc-Analysen wurde verzichtet. Bei der Analyse zahlreicher Subgruppen (multiples Testen) besteht das Risiko, dass die Ergebnisse in irgendeiner Subgruppe statistisch signifikant sind, das Ergebnis tatsächlich aber rein zufällig ist [17]. Grundsätzlich nimmt die Aussagekraft mit zunehmender Anzahl an Subgruppenanalysen ab.

Werden Subgruppenanalysen nicht bereits bei der Fallzahlplanung berücksichtigt, kann die Stichprobe der Subgruppen unzureichend sein, um eine tatsächlich vorhandene Effektmodifikation aufzudecken. In der Studie CLTR0310-301 war die Mehrzahl der Patienten männlich (64%) und der ECOG-Status war 2 (61%; Studienbericht CLTR0301-301: Tabelle 5). Dementsprechend klein waren die Stichprobenumfänge der jeweils anderen Subgruppen, was die Aussagekraft und Interpretierbarkeit dieser Subgruppenanalysen einschränken würde. Die Untersuchung von Ländereffekten erscheint nicht sinnvoll, da die Studie ausschließlich in den USA und Canada stattgefunden hat (35 bzw. 4 Zentren). Eine Untersuchung von Ländereffekten erschiene nur dann sinnvoll, wenn auch europäische Zentren an der Studie beteiligt gewesen wären. Da 86% der Studienpopulation Kaukasier waren (Studienbericht CLTR0301-301: Tabelle 5), wäre auch die Untersuchung des Merkmals ethnische Herkunft anstelle des Ländereffekts nicht aussagekräftig.

Bei einer Fallzahl von 309 randomisierten Patienten und 39 Studienzentren (Studienbericht CLTR0301-301) ergeben sich theoretisch im Mittel 8 Patienten pro Zentrum. Eine Unterteilung der Studienpopulation auf Zentrumsebene wird als nicht sinnvoll erachtet, da eine Auswertung aufgrund der kleinen Stichprobenumfänge nicht aussagekräftig wäre.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden müssen die Abschnitte 4.3.1 und 4.3.2 nicht ausgefüllt werden [3]. Daraus folgt, dass bei Arzneimitteln mit Orphan-Status formal keine Notwendigkeit besteht, die Ergebnisse von (Post-hoc-)Subgruppenanalysen vorzulegen.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen

Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

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.[49-52]Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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.*

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend, da eine direkt vergleichende randomisierte Studie im gegenständlichen Anwendungsgebiet vorliegt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CLTR0305-101	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu zwei Induktionen und ein Kon-solidierungs-zyklus Je nach Zahl der Zyklen zwischen 42 und 100 Tage Behandlung Nachbeobach-tung: Visite 30 Tage nach letzter Behand-lung oder Abschluss der Studie	**CPX-351** Infusion: Dosiseskalation (3, 6, 12, 24, 32, 43, 57, 76, 101 und 134 E/m^2) Induktion: Tag 1, 3 und 5 Konsolidierung: Tag 1 und 3
CLTR0308-204	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu jeweils zwei Induk-tions- und Konsolidie-rungszyklen Je nach Zahl der Zyklen zwischen 42 und 224 Tage Behandlung Nachbeobach-tung: Bis zu ein Jahr (post-hoc bis zu zwei Jahre)	**CPX-351** Infusion: 1. Induktion: 100 E/m^2/Tag und Tag 1, 3 und 5 2. Induktion und Konsolidierung: 100 E/m^2/Tag an Tag 1 und 3 **7+3/5+2-Chemotherapie** Infusion: 1. Induktion: Cytarabin 100 mg/m^2/Tag als 7-Tage-Dauerinfusion und Daunorubicin 45 oder 60 mg/m^2 an Tag 1, 2 und 3 2. Induktion: Cytarabin 100 mg/m^2/Tag als 5-Tage-Dauerinfusion und Daunorubicin 45 oder 60 mg/m^2 an Tag 1 und 2 Konsolidierung: Chemotherapie im Ermessen des Prüfarztes, vorzugsweise Cytarabin in Standarddosierung (100-200 mg/m^2/Tag über 5-7 Tage allein oder in Kombination mit einem Anthracyclin (Idarubicin oder Daunrubicin) oder Cytarabin 1,0-1,5 g/m^2/Tag über 5-7 Tage Ein Crossover der Patienten der

Studie	**Zulassungs-studie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abge-schlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
					7+3-Gruppe war unter bestimmten Bedingungen erlaubt.
CLTR0308-205	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu jeweils zwei Induk-tions- und Konsolidie-rungszyklen Je nach Zahl der Zyklen bis zu 224 Tage Behandlung Nachbeobach-tung: Bis zu ein Jahr	**CPX-351** Infusion: 1. Induktion: 100 E/m^2/Tag und Tag 1, 3 und 5 2. Induktion und bis zu zwei Konsolidierungen: 100 E/m^2/Tag an Tag 1 und 3 **Salvage-Therapie** im Ermessen des Prüfarztes nach den kliniküblichen Standards
CLTR0310-206	ja	ja	abgeschlossen	Bis zu zwei Induktions- und bis zu vier Konsolidier-ungszyklen Je nach Zahl der Zyklen bis zu 336 Tage Behandlung Nachbeobach-tung: 60 Tage	**CPX-351** Infusion: 1. Induktion: 100 E/m^2/Tag und Tag 1, 3 und 5 2. Induktion: 100 E/m^2/Tag an Tag 1 und 3 Konsolidierung: 65 E/m^2/Tag an Tag 1 und 3
CLTR0310-301	ja	ja	fortlaufend	Bis zu jeweils zwei Induk-tions- und Konsolidie-rungszyklen Je nach Zahl der Zyklen bis zu 224 Tage Behandlung Nachbeobach-tung: Bis zu fünf Jahre	**CPX-351** Infusion: 1. Induktion: 100 E/m^2/Tag und Tag 1, 3 und 5 2. Induktion: 100 E/m^2/Tag an Tag 1 und 3 Konsolidierung: 65 E/m^2/Tag an Tag 1 und 3 **7+3/5+2-Chemotherapie** Infusion: 1. Induktion: Cytarabin 100 mg/m^2/Tag als 7-Tage-Dauerinfusion und Daunorubicin 60 mg/m^2 an Tag 1, 2 und 3 2. Induktion und Konsolidierung: Cytarabin 100 mg/m^2/Tag als 5-Tage-Dauerinfusion und Daunorubicin 60 mg/m^2 an Tag 1 und 2 Ein Crossover war nicht erlaubt**.**
Quelle: Modul 2.7.3 Tabelle 2, Studienbericht CLTR0308-204: Tabelle 2, Studienbericht CLTR0310-206: Tabelle 2					

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

Da bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden nur die Zulassungsstudien zu berücksichtigen sind, bildet die obige Tabelle den Studienstatus zum Zeitpunkt des Antrags auf Zulassung von CPX-351 ab.

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

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

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
CLTR0305-101	Keine randomisierte Studie
CLTR0308-204	Patientenpopulation nicht beschränkt auf Hochrisiko-AML, unterschiedliches Behandlungsregime (siehe auch Abschnitt 4.2.5.3)
CLTR0308-205	Von der Zulassung abweichende Patientenpopulation
CLTR0310-206	Keine randomisierte Studie

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.

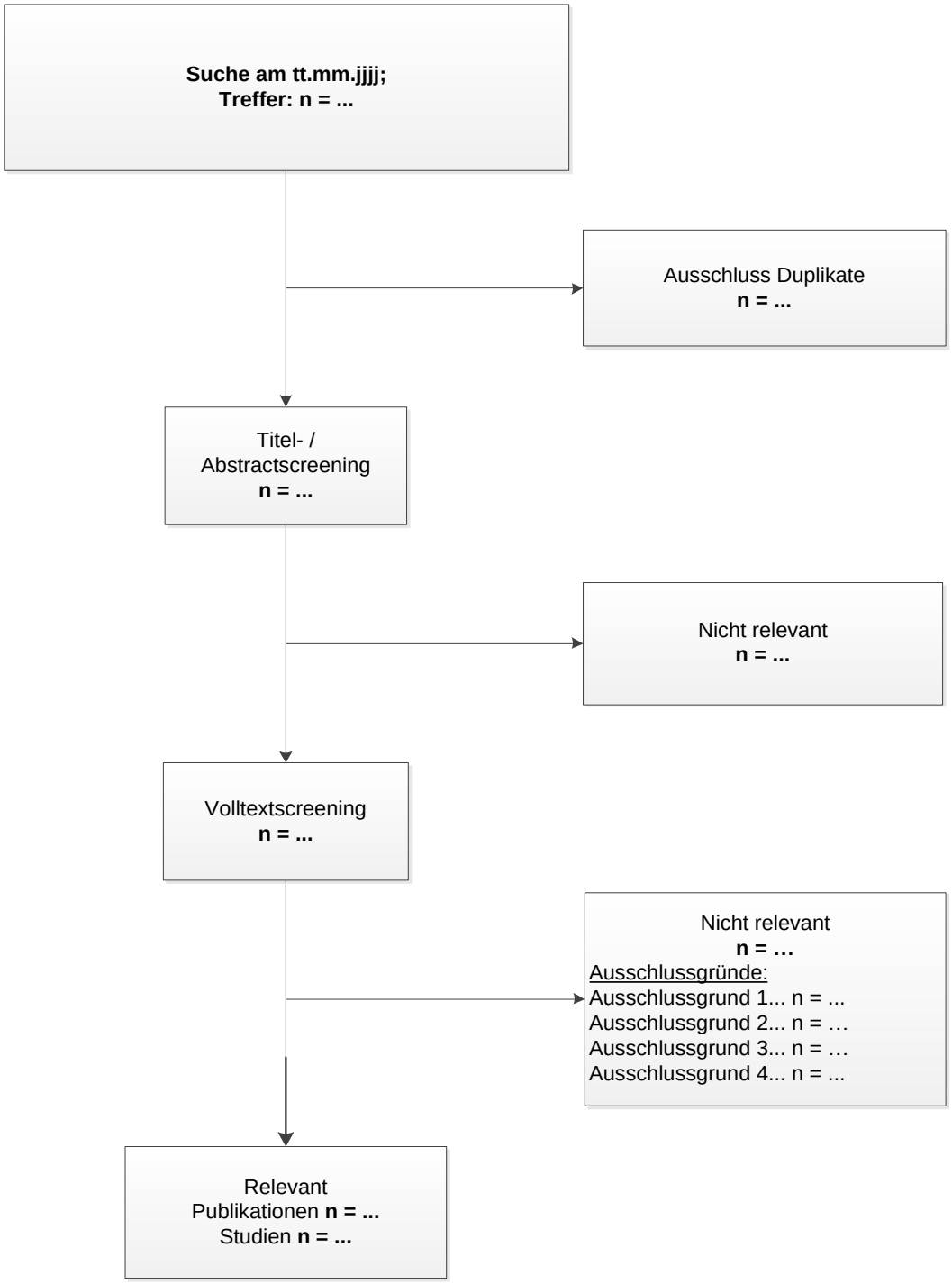

Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Eine bibliographische Literaturrecherche wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

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

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

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

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

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	nein	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Eine Suche nach relevanten Studien in Studienregistern wurde nicht durchgeführt.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen[a]**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie[b] (ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studienbericht (ja/nein [Zitat])**	**Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])**	**Publikation (ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
	Nicht zutreffend					
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
CLTR 0310-301	ja	ja	nein	ja [43]	ja [43, 53]	Ja [14]

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

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.1.2 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.

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

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CTLR0310-301	RCT, offen, Parallelgruppen-design	Gemäß WHO gesicherte AML-Diagnose mit einem Blastenanteil von mindestens 20% im Blut oder Knochen-mark, Alter zwischen 60 und 75 Jahre, belegte behandlungs-bedingte AML, AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS), AML mit CMMoL in der Vorgeschichte oder *de novo* AML mit MDS-typischen Veränderungen, ECOG PS 0-2, keine vorherige Induktions-therapie der AML ausgenommen Hydroxyharnstoff unter bestimmten Bedingungen	CPX-351 (n=153) 7+3-Chemotherapie (n=151)	**Behandlung:** 1. Induktion: Tag 1 bis höchstens Tag 24 Erholungsphase: Tag 15 bis höchstens Tag 35 2. Induktion: Tag 35 bis höchstens Tag 110 1. Konsolidierung: Tag 70 bis höchstens Tag 166 2. Konsolidierung: Tag 122 bis höchstens Tag 222 **Nachbeobachtung** beginnend 30 Tage nach der letzten Behandlung Überleben, Rezidiv oder andere gegen AML gerichtete Therapie: Bis zum Tod oder über fünf Jahre bezogen auf den Zeitpunkt der	39 Studienzentren, davon vier in Kanada und 35 in den USA Einschluss des ersten Patienten: 13.12.2012 Final, konfirma-torischer Daten-schnitt: 31.12.2015	**Primärer End-punkt:** Gesamtüberleben ausgedrückt als Zeit zwischen der Rando-misierung und Tod unabhängig von der Ursache **Sekundäre Endpunkte** (unabhängig von deren Patienten-relevanz): • Anteil morpho-logisch leukä-miefreier Patienten • Ansprechrate • Remissionsdauer • Ereignisfreies Überleben • Rate Stammzell-transplantationen **Sicherheit/Verträg-lichkeit:** Frühe Sterblichkeit während der Induk-tion an Tag 30 und

				Randomisierung Hämatologie, Knochenmarkunter-suchung, kardiale Auswurffraktion, Biochemie und Kupferspiegel: Bis zu ein Jahr, bis zum Rezidiv, bis sich die Werte stabilisiert hatten oder eine neue Anti-AML-Therapie eingeleitet worden war, je nach Endpunkt		60 Schwerwiegende UEs UEs der Schwergrade 1-5 und 3-5 UEs von besonderem Interesse: • Infektionen • Blutungs-ereignisse • Herzerkrankun-gen • Gastrointestinale UEs Laborwerte (Hämatologie, klinische Chemie, hämatologische Erholung, Kupfer-spiegel)

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

Studie	**CPX-351 liposomal**	**Cytarabin+ Daunorubicin konventionell**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CLTR0310-301	Erste Induktion: 44mg Daunorubicin /100mg Cytarabin /m^2 /Tag i.v. über etwa 90 Minuten an Tag 1, 3 und 5 Zweite Induktion: 44mg Daunorubicin/ 100mg Cytarabin /m^2 /Tag i.v. über etwa 90 Minute an Tag 1 und 3 Konsolidierung (bis zu zwei Zyklen): 29mg Daunorubicin /65mg Cytarabin /m^2 /Tag i.v. über etwas 90 Minuten an Tag 1 und 3 Bei Antrazyklin-Exposition über 500 mg/m^2 oder relevantem Abfall des LVEF: Cytarabin 1.5 g/m^2 zweimal täglich an Tag 1, 3 und 5 (gesamt 6 Dosen)	Erste Induktion: Cytarabin 100 mg/m^2/Tag als i.v. Dauerinfusion über 7 Tage, Daunorubicin 60 mg/m^2/Tag i.v. über 15 Minuten an Tag 1, 2 und 3 Zweite Induktion: Cytarabin 100 mg/m^2/Tag als i.v. Dauerinfusion über fünf Tage, Daunorubicin 60 mg/m^2/Tag i.v. über 15 Minuten an Tag 1 und 2 Konsolidierung (bis zu zwei Zyklen): Cytarabin 100 mg/m^2/Tag als i.v. Dauerinfusion über fünf Tage, Daunorubicin 60 mg/m^2/Tag i.v. über 15 Minuten an Tag 1 und 2 Bei Antrazyklin-Exposition über 500 mg/m^2 oder relevantem Abfall des LVEF: Cytarabin 1.5 g/m^2 zweimal täglich an Tag 1, 3 und 5 (gesamt 6 Dosen)	CPX-351: Vorbehandlung mit Antiemetika gemäß dem üblichen Klinikstandard erlaubt Keine Vorbehandlung vor der ersten Induktion, um Überempfindlichkeits- oder Infusionsreaktionen zu vermeiden Bei Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen, Infusionsmanagement und Prämedikation nach festgelegten Richtlinien je nach Schwere der vorausgegangenen Reaktion Daunorubicin und Cytarabin: Vorbehandlung gemäß der üblichen Klinikstandards Erlaubte Therapien: Infektionsprophylaxe Wachstumsfaktoren Transfusion von Blutprodukten
g: Gramm, LVEF: Linksvertrikuläre Ejektionsfraktion, m^2: Quadratmeter, i.v.: intravenös			

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

Studie **Gruppe**	**N**	**Alter** **(Jahre)**	**Geschlecht** **w/m (%)**	***ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika*** ***z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig***
<Studie 1> <Gruppe 1> <Gruppe 2>				

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.

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie CLTR0310-301	**CPX-351 (N=153)**	**7+3-Chemotherapie (N=156)**
Alter (Jahre) -	N=153	N=156
Mittelwert (± SD)	67.8 (4.19)	67.7 (4.10)
Alter (Jahre) - Minimum, Maximum	60, 75	60, 75
Alter 60-69 Jahre - n (%)	96 (63)	102 (65)
Alter 70-75 Jahre - n (%)	57 (37)	54 (35)
Geschlecht – n (%)	N=153	N=156
Weiblich	59 (39)	60 (38)
Männlich	94 (61)	96 (62)
Körpergewicht (kg) -	N=153	N=156
Mittelwert (± SD)	81.9 (17.37)	83.5 (16.63)
Körpergröße (cm) -	N=153	N=156
Mittelwert (± SD)	169.8 (10.39)	170.5 (9.32)
Körperoberfläche (m^2) –	N=153	N=156
Mittelwert (± SD)	2.0 (0.25)	2.0 (0.23)
Ethnische Herkunft - n (%)	N=153	N=156
Indianischer Abstammung oder Ureinwohner Alaskas	1 (0.7)	0
Asiate	6 (3.9)	2 (1.3)
Schwarz oder Afroafrikaner	7 (4.6)	6 (3.8)
Weiß	128 (84)	139 (89)
Andere	11 (7.2)	8 (5.1)
Mehrere	0	1 (0.6)
Ethnische Gruppe - n (%)	N=153	N=156
Hispanisch oder Latino	7 (4.6)	7 (4.5)
Nicht hispanisch oder Latino	146 (95)	149 (96)
ECOG-Status – n (%)	N=153	N=156
0	37 (24)	45 (29)
1	101 (66)	89 (57)
2	15 (9.8)	22 (14)
3	0	0
4	0	0
AML-Typ - n (%)	N=153	N=156
Therapiebedingte AML	30 (20)	33 (21)
AML-MDS, vorbehandelt mit hypomethylierenden Substanzen	50 (33)	55 (35)
AML-MDS, nicht vorbehandelt mit hypomethylierenden Substanzen	21 (14)	19 (12)
AML mit CMMoL in der Vorgeschichte	11 (7.2)	12 (7.7)
De novo AML mit MDS-typischen Karyotyp	41 (27)	37 (24)

Studie CLTR0310-301	**CPX-351 (N=153)**	**7+3-Chemotherapie (N=156)**
Extrameduläre Beteiligung - n (%)	5 (3.3)	5 (3.2)
Periphere Leukozytenzahl <20*10^9/L - n (%) ≥20*10^9/L - n (%)	N=153 131 (86) 22 (14)	N=155 131 (85) 24 (15)
Periphere Thrombozytenzahl ≤50*10^9/L - n (%) >50*10^9/L - n (%)	N=153 95 (62) 58 (38)	N=154 91 (59) 63 (41)
Hämoglobin ≤9 g/L - n (%) >9 g/dl - n (%)	N=153 100 (65) 53 (35)	N=155 106 (68) 49 (32)
Periphere Blutblasten - Mittelwert (± SD)	N=116 22.0 (24.96)	N=106 23.3 (25.20)
Knochenmarkblasten (Punktat) – Mittelwert (± SD)	N=141 40.7 (22.34)	N=141 41.7 (22.69)
Knochenmarkblasten (Biopsat) – Mittelwert (± SD)	N=64 41.2 (22.66)	N=60 38.4 (21.36)
Molekular-zytogenetische Risikogruppe[a] Günstig - n (%) Intermediär - n (%) Ungünstig - n (%)	N=143 7 (4.9) 64 (45) 72 (50)	N=146 5 (3.4) 58 (40) 83 (57)
FLT3-Mutation Vorhanden - n (%) Nicht vorhanden - n (%)	N=138 22 (16) 116 (84)	N=141 21 (15) 120 (85)
NPM1-Mutation Vorhanden - n (%) Nicht vorhanden - n (%)	N=139 13 (9.4) 126 (91)	N=144 12 (8.3) 132 (92)
CEBPA-Mutation Vorhanden - n (%) Nicht vorhanden - n (%)	N=135 123 (91) 12 (8.9)	N=136 131 (96) 5 (3.7)

a: Klassifikation gemäß der AML-Leitlinie des NCCN [54] Version 2.2014

AML: Akute myeloische Leukämie, AML-MDS: AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte, cm: Zentimeter, CEBPA: CCAAT/enhancer binding protein alpha, CMMoL: Chronische myelomonozytäre Leukämie, g: Gramm, ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group, FLTR: Fibroblast-macrophage stimulating factor receptor-like tyrosine kinase receptor, kg: Kilogramm, L: Liter, m^2: Quadratmeter, n: Anzahl, NPM1: Nukleophosmin 1, SD: Standardabweichung

Quelle: Studienbericht Tabelle 5, Tabelle 14.1.2.1, Tabelle 14.1.3.1, Tabelle 14.1.4

Design der Studie CLTR0310-301

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppenstudie der Phase 3 bei Patienten mit AML bei ungünstigem Risikoprofil. Die Studie hatte zum

Ziel, die Wirksamkeit von CPX-351 im Vergleich zur 7+3-Standardchemotherapie mit herkömmlichen Cytarabin und Daunorubicin zu überprüfen. CPX-351 ist eine liposomale Kombination aus Daunorubicin und Cytarabin in einem molaren Verhältnis von 1:5 zur intravenösen Anwendung.

Die Patienten wurden der CPX-351- oder Kontrollgruppe (7+3/5+2-Chemotherapie) im Verhältnis 1:1 randomisiert zugeteilt und nach Alter und AML-Subtyp stratifiziert. Die Studie umfasste eine Behandlungs- und Nachbeobachtungsphase. Das Design der Studie ist in Abbildung 2 dargestellt. Eine Verblindung der Studie war nicht möglich, da sich die Prüfpräparate farblich unterscheiden und die Art der Anwendung unterschiedlich ist.

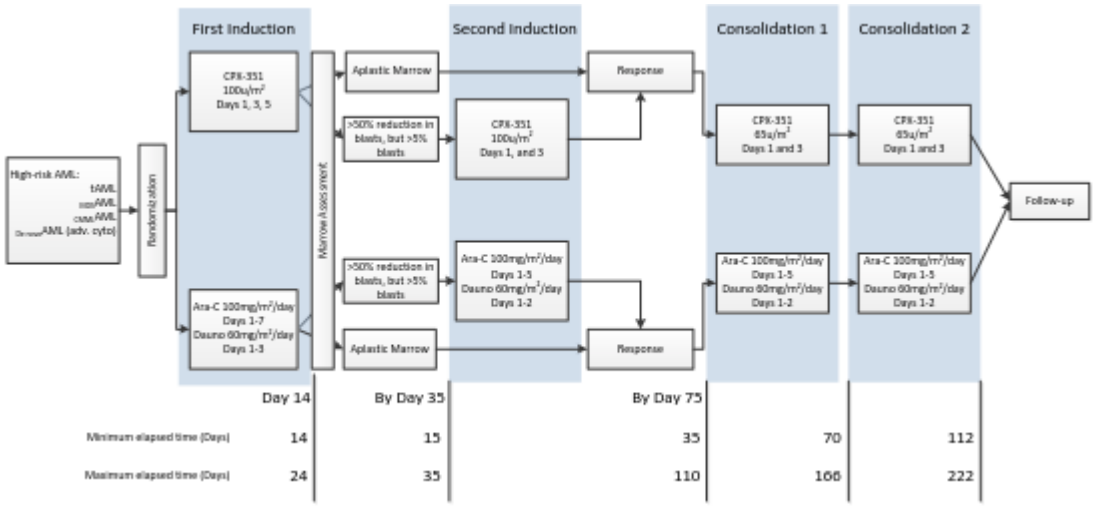

Abbildung 2: Design der Studie CLTR0310-301

Ara-C: Cytarabin, Dauno: Daunorubicin
Quelle: Studienbericht Abbildung 1

Patientenpopulation

In die Studie wurden nicht vorbehandelte Patienten mit (sekundärer) AML und schlechter Prognose eingeschlossen. An der Studie durften nur Patienten teilnehmen, bei denen die Diagnose AML entsprechend der WHO-Kriterien (2008) gesichert war mit einem Blastenanteil von mindestens 20% im peripheren Blut oder Knochenmark. Die Teilnahme war auf ältere Patienten (60-75 Jahre) mit einem ECOG-Status von 0-2 beschränkt. Patienten mit folgenden AML-Subtypen gemäß WHO (2008) wurden in die Studie aufgenommen [16]:

- Therapiebedingte AML,
- AML mit vorausgegangenem myelodysplastischem Syndrom mit HMA Vorbehandlung

- AML mit vorausgegangenem myelodysplastischem Syndrom ohne HMA Vorbehandlung,
- Vorausgegangene chronische myelomonozytäre Leukämie oder
- *De novo* AML mit Myelodysplasie-typischem Karyotyp.

Patienten, die bereits eine Induktion zur Behandlung der AML erhalten hatten, waren aus der Studie ausgeschlossen. Eine Vorbehandlung mit Hydroxyharnstoff zur Normalisierung des Blutbilds war allerdings zulässig.

Intervention und Vergleichstherapie

Je nach Ansprechen und Verträglichkeit konnten sich die Patienten bis zu zwei Induktionszyklen und anschließend bis zu zwei Konsolidierungszyklen unterziehen. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden mit konventionellem Cytarabin und Daunorubicin nach dem 7+3-Standardschema behandelt. Zur ersten Induktion erhielten die Patienten der Kontrollgruppe 100 mg/m^2/Tag Cytarabin als Dauerinfusion über 7 Tage in Kombination mit Daunorubicin in einer Dosis von 60 mg/m^2 Körperoberfläche i.v. jeweils an Tag 1, 2 und 3. Während des zweiten Induktionszyklus und zur Konsolidierung wurde Cytarabin als 5-tägige Dauerinfusion (100 mg/m^2/Tag) und Daunorubicin (60 mg/m^2/Tag) nur an Tag 1 und 2 verabreicht (5+2-Schema). Ab einer Anthracyclin-Exposition von 500 mg/m^2 und bei Patienten, deren Herzleistung sich deutlich verschlechtert hatte, konnte ein alternatives Cytarabin-Dosisregime zur Konsolidierung eingesetzt werden (1,5 mg/m^2 Cytarabin zweimal täglich an Tag 1, 3 und 5).

Die Patienten der CPX-351-Gruppe erhielten 44 mg/m^2 Daunorubicin und 100 mg/m^2 Cytarabin/m^2 Körperoberfläche jeweils an Tag 1, 3 und 5 des ersten Induktionszyklus und Tag 1 und 3 des zweiten Induktionszyklus. Zur Konsolidierung wurde CPX-351 in einer Dosis von 29 mg/m^2 Daunorubicin und 65 mg/m^2 Körperoberfläche als Infusion an Tag 1 und 3 der Zyklen eingesetzt.

Die Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe wurden fast ausschließlich stationär behandelt, während etwa die Hälfte der Patienten der CPX-351-Gruppe die Konsolidierungstherapie ambulant in einem entsprechenden Zentrum erhielt.

Alle Patienten, die auf die erste Induktion nachweislich angesprochen hatten (Reduktion der Leukämielast), sollten, wenn möglich, eine zweite Induktion erhalten. Alle Patienten, deren Blastenanteil im Knochenmark nach der Erstinduktion um mindestens 50% abgenommen hatte, sollten eine zweite Induktion erhalten, vorausgesetzt, es bestanden keine Sicherheitsbedenken. Nur bei Patienten, deren Knochenmark nach der Erstinduktion weniger als 5% Blasten aufwies, oder bei vorläufig unklarem Befund war eine zweite Induktion nicht vorgesehen. Nur Patienten in Komplettremission (CR oder CRi) kamen für die Konsolidierung infrage. Voraussetzung hierfür war, dass die linksventrikuläre Auswurffraktion mindestens 50% betrug, die Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand

waren (ECOG 0-2) und sich das Blutbild nach der Induktionstherapie wieder stabilisiert hatte (absolute Neutrophilenzahl >500/µl und Thrombozytenzahl >50.000/µl).

Patienten in Remission konnten sich im Ermessen des Prüfarztes nach oder anstelle der Chemotherapie-Konsolidierung einer Stammzelltransplantation unterziehen. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsarmen oder andere Chemotherapien zur Konsolidierung waren allerdings nicht erlaubt. Therapierefraktäre oder rezidivierende Patienten konnten im Ermessen der Prüfärzte nach Abschluss der Therapiephase eine Salvage-Therapie erhalten.

Nachbeobachtung

Die Nachbeobachtung über bis zu fünf Jahre begann 30 Tage nach der letzten Behandlung mit den Prüfpräparaten. Unter den folgenden Bedingungen galt die Behandlungsphase als beendet und die Patienten gingen in die Nachbeobachtungsphase über:

- Abschluss der Behandlung,
- Therapierefraktäre Erkrankung,
- Rezidiv nach Komplettremission mit oder ohne hämatologische Erholung,
- Nicht tolerierbare Toxizität,
- Nichteinhaltung des Protokolls (Non-Compliance),
- Verabreichung einer nicht protokollkonformen Chemotherapie oder
- Interkurrente Erkrankung, die die klinische Beurteilung des Patienten erheblich beeinträchtigte und ein Absetzen der Prüfpräparate erforderlich machte.

Während der Nachbeobachtung über bis zu fünf Jahre bezogen auf den Zeitpunkt der Randomisierung oder bis zum Tod des Patienten wurden Daten zur Wirksamkeit erhoben (Überleben, Rezidiv und Einleitung einer neuen Leukämietherapie). Auch Patienten mit therapierefraktärer oder rezidivierter AML sowie alle Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen hatten, wurden über bis zu fünf Jahre nachbeobachtet. Bei Auftreten eines Rezidivs nach Remission oder Einleitung einer nicht protokollkonformen Leukämiebehandlung endete die Nachbeobachtung hinsichtlich der Endpunkte Remissionsdauer, ereignisfreies Überleben und in der Regel auch unerwünschter Ereignisse. Bestimmte Sicherheitsendpunkte wurden allerdings über die Behandlungsphase hinaus weiterverfolgt.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Sekundäre Endpunkte umfassten das ereignisfreie Überleben, die Ansprechrate (Komplettremission mit oder ohne vollständige

hämatologische Erholung) und die Dauer der Remission sowie der Anteil Patienten, die morphologisch leukämiefrei waren und sich einer Stammzelltransplantation unterzogen hatten. Zur Untersuchung der Unbedenklichkeit wurden die während der Studie aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UE) sowie Laborparameter dokumentiert und ausgewertet.

Statistische Analyse

Basierend auf der Fallzahlschätzung war die final-konfirmatorische Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben nach Auftreten von 236 Todesfällen geplant. Um den Typ 1-Fehler auf einem Niveau von 0,025 zu kontrollieren, wurde ein hierarchisches Hypothesenmodell zur Analyse der Endpunkte Gesamtmortalität und Remissionsrate (CR gefolgt von CR plus CRi) eingesetzt.

Der Behandlungseffekt wurde bei den Ereigniszeitanalysen mit einem einseitigen Log-Rank-Test untersucht und nach den Stratifizierungsfaktoren adjustiert. Das mediane Überleben wurde mittels Kaplan-Meier geschätzt und die korrespondierenden 95% KIs berechnet.

Bei binären Endpunkten (Ansprechrate, Rate morphologisch leukämiefreier Patienten und Rate der Stammzelltransplantationen) wurde der Behandlungseffekt unter Einsatz eines Mantel-Haenszel-Tests untersucht und ebenfalls nach den Stratifizierungsfaktoren adjustiert.

Die Signifikanz des Behandlungseffekts wurde zusätzlich post-hoc zweiseitig getestet. Mit diesen Analysen wurde einer Auflage der EMA entsprochen.

Analysezeitraum

Der erste Patient wurde am 13.12.2012 in die Studie eingeschlossen und die primäre Analyse bezieht sich auf den Zeitraum bis zum 31.12.2015. Eine Zwischenanalyse durch ein unabhängiges Expertengremium war prospektiv geplant, nachdem alle Patienten die Induktion und Konsolidierung abgeschlossen hatten. Dabei wurden die Ansprechrate (Komplettremission mit oder ohne vollständige hämatologische Kontrolle) nach der Induktion sowie die frühe Sterblichkeit innerhalb von 60 Tagen ausgewertet. Alle übrigen Analysen einschließlich Gesamtüberleben, bestes Tumoransprechen und Dauer der Remission fanden zum Zeitpunkt des primären Datenschnitts statt.

Die dargestellten Ergebnisse bilden den Datenschnitt vom 31.12.2015 ab. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts betrug die Nachbeobachtung im Median 20,73 Monate.

Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 309 randomisierten Patienten, die im Verhältnis 1:1 der CPX-351- (n=153) bzw. 7+3-Chemotherapie-Gruppe (n=156) zugeteilt wurden. Alle randomisierten Patienten wurden in die ITT-Population eingeschlossen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 67,7 Jahre und in beiden Gruppen überwog der Anteil männlicher Patienten (61% vs. 39% weiblich). Insgesamt 64% der Patienten waren jünger als 70 Jahre (63% CPX-351 vs. 65% 7+3). Die Patienten waren unabhängig von der Gruppenzuteilung mehrheitlich weiß (86%). Das Durchschnittsgewicht (82,1kg) und die Körperoberfläche der Patienten (2,0m^2 in beiden Gruppen) waren zwischen den Gruppen vergleichbar. Etwa 90% der Patienten wiesen einen ECOG-Status von 0 oder 1 auf (90% CPX-351 vs. 86% 7+3) und bei nur 9,8% (CPX-351) und 14% (7+3) war der Allgemeinzustand bereits eingeschränkt (ECOG 2). Insgesamt sind die Behandlungsgruppen hinsichtlich der demographischen Charakteristika vergleichbar (Studienbericht: Tabelle 14.1.2.1).

Bei etwa einem Drittel der Patienten lag eine AML mit vorausgegangenem myelodysplastischem Syndrom vor und 33% bzw. 35% der CPX-351 bzw. der Kontrollgruppe waren bereits mit hypomethylierenden Substanzen vorbehandelt worden. Zusätzlich waren 13% der Patienten mit vorangegangener MDS ohne Vortherapie mit hypomethylierenden Substanzen. Die zweithäufigste Diagnose war die *de novo* AML mit MDS-typischen Karyotyp bei 27% und 24% der Patienten der CPX-351- bzw. 7+3-Chemotherapie-Gruppe. Etwa 20% der Patienten beider Behandlungsgruppen hatten eine therapiebedingte AML (Studienbericht: Tabelle 14.1.3.1).

Hinsichtlich hämatologischer Risikofaktoren einschließlich des Blastenanteils im peripheren Blut und Knochenmark zeigten sich zwischen den Behandlungsgruppen keine relevanten Unterschiede. Bei der Mehrzahl der Patienten beider Gruppen wurden die zu erwartenden Blutbildveränderungen wie erniedrigte Zahl an weißen Blutkörperchen und Thrombozyten sowie ein niedriger Hämoglobinwert beobachtet. Etwa die Hälfte der Patienten hatte nach den Kriterien der NCCN-Leitlinie [54] eine schlechte Prognose, wobei der Anteil mit 57% in der 7+3-Gruppe (N=146) nummerisch etwas höher war als in CPX-351-Gruppe (N=143) mit 50% der Patienten. Insgesamt 45% der mit CPX-351 behandelten Patienten und 40% der mit der 7+3-Chemotherapie behandelten Patienten wurden der Gruppe mit mittlerem Progressionsrisiko zugeteilt und nur 4,9% bzw. 3,4% hatten ein geringes Risiko (Studienbericht: Tabelle 14.1.4). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass sich die Prognosekriterien zwischen NCCN und anderen Leitlinien unterscheiden. Die ESMO-Leitlinie (2008) ordnet beispielsweise alle Patienten mit vorangegangenem MDS der Hochrisiko-Gruppe zu, während die zum Zeitpunkt der Studie gültige NCCN-Leitlinie ausschließlich zytogenetische und molekularbiologische Kriterien zur Risikostratifizierung heranzieht [36]. Zudem wurden die Kriterien zur Risikostratifizierung z.B. seitens des ELN an neue wissenschaftliche Erkenntnisse angepasst [26]. Daher ist anzunehmen, dass die Verteilung der Risikogruppen nach den heute gültigen Kriterien nicht derjenigen in der Studie nach den NCCN-Kriterien entspräche. Zugleich zeigt sich bei Patienten mit Hochrisiko AML generell eine ungünstige Prognose (Boddu 2017).

Der Prozentsatz an Patienten mit FLT3- und NPM1-Mutationen war zwischen den Behandlungsgruppen ausgeglichen, allerdings wiesen geringfügig mehr Patienten der CPX-351- als der 7+3-Gruppe eine CEBPA-Mutation auf (7,8% vs. 3,2%) (Studienbericht: Tabelle 6).

Sechs Patienten der CPX-351-Gruppe und vier Patienten der 7+3-Gruppe waren mit Anthracyclinen vorbehandelt. Keiner der mit CPX-351 behandelten Patienten hatte zuvor eine Daunorubicin-Äquivalentdosis von über 300 mg/m^2 erhalten, während dies bei zwei Patienten der Kontrollgruppe der Fall war (Studienbericht: Kapitel 10.4.3).

An der Studie CLTR0310-301 nahmen Patienten im Alter von 60-75 Jahren teil und bei jüngeren, nicht vorbehandelten Patienten liegen im gegenständlichen Anwendungsgebiet keine vergleichenden Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von CPX-351 vor.

Boddu (2017) hat jüngere und ältere Patienten mit t- und s-AML miteinander verglichen [23]. Bei insgesamt vergleichbaren Patientencharakteristika (abgesehen vom Alter) zeigten sich unter intensiver Chemotherapie vergleichbare Ansprechraten (CR und CRi). Aufgrund dieser Ergebnisse ist davon auszugehen, dass jüngere und ältere Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet eine ähnliche Prognose haben.

Table 3. Response rates by treatments received in the ts-AML cohort (grouped by age)

Parameter	High intensity	Intermediate intensity	Low intensity	*P*
Age <60 y				
N, evaluable	31	7	9	
CR	6 (19)	2 (29)	1 (11)	.67
CRp	2 (6)	1 (14)	0 (0)	.51
CR/CRp	8 (26)	3 (43)	1 (11)	.2
4-wk mortality	3 (10)	1 (14)	1 (11)	.93
8-wk mortality	11 (35)	1 (14)	2 (22)	.46
Age ≥60 y				
N, evaluable	31	11	134	
CR	6 (19)	3 (27)	20 (15)	.47
CRp	4 (13)	0 (0)	10 (7)	.35
CR/CRp	10 (32)	3 (27)	30 (22)	.46
4-wk mortality	1 (3)	1 (9)	10 (7)	.67
8-wk mortality	10 (32)	4 (36)	25 (19)	.11

Data presented as no. (%).

Abbildung 3: Remissionsraten nach Behandlungsschemata bei Patienten mit t- und s-AML [23].

In die Studie CLTR0308-205 wurden jüngere Patienten im Alter zwischen 18 und 65 Jahren mit fortgeschrittener AML eingeschlossen, deren Erkrankung bereits erstmalig rezidiviert war. Die Patienten wurden randomisiert der Behandlung mit CPX-351 oder einer intensiven Salvage-Therapie im Ermessen des Prüfarztes zugeteilt. Dabei wurden die Patienten nach ihrem Risikoprofil (günstig, intermediär und ungünstig gemäß europäischem Prognoseindex, EPI) und Alter (≤60 vs. >60 Jahre) stratifiziert. Der EPI umfasst die Faktoren Remissions-

dauer, zytogenetisches Risiko, Alter zum Zeitpunkt des ersten Rezidivs und Stammzelltransplantation bevor ein Rezidiv aufgetreten ist [55]. Wie in der Studie 301 durften nur Patienten in relativ gutem Allgemeinzustand (ECOG 0-2) an der Studie 205 teilnehmen. Protokollgemäß waren bis zu zwei Induktions- und bis zu zwei Konsolidierungszyklen möglich. Nach Abschluss der Behandlung wurden die Patienten über ein Jahr nachbeobachtet. Mehr Patienten der CPX-351-Gruppe als der Kontrollgruppe waren nach einem Jahr noch am Leben (35,8% vs. 27,3%), der Behandlungseffekt zugunsten von CPX-351 war nicht signifikant (p=0,43; primärer Endpunkt) [43, 56]. Die Analysen der sekundären Endpunkte einschließlich der Remissionsrate und des medianen ereignisfreien Überlebens bestätigten das Ergebnis der Primäranalyse und zeigten bei akzeptabler Toxizität positive Trends zugunsten von CPX-351 gegenüber der Salvage-Therapie. Das mediane ereignisfreie Überleben betrug 75 Tage in der CPX-351-Gruppe verglichen mit 43 Tagen in der Kontrollgruppe (HR 0,67 [95% KI 0,4, 1,0], p=0,0557) [43]. Eine Post-hoc-Analyse, die auf Patienten mit schlechter Prognose gemäß EPI beschränkt war (d.h., kurze Remissionsdauer, ungünstige Zytogenetik, vorherige Stammzelltransplantation und Alter über 45 Jahre), lieferte Hinweise, dass Patienten im ersten Rezidiv und mit schlechter Prognose am meisten von CPX-351 profitieren könnten (Studienbericht CLTR0310-301: Seite 24).

Unabhängig von anderen Risikofaktoren haben ältere Patienten (≥60 Jahre) im Allgemeinen eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten [26]. Patienten mit sekundärer oder therapieassoziierter AML sind häufig älter und bei diesen Patienten kommt die ohnehin schon ungünstige Prognose erschwerend hinzu [57]. Die Studie von Boddu 2017 zeigt, dass die Prognose von jüngeren (<60 Jahre) und älteren (>60 Jahre) t-AML und s-AML Patienten mit im Median 5 Monaten und 4,7 Monaten vergleichbar schlecht erscheint. Jüngere Patienten mit t-AML scheinen eine etwas bessere Prognose mit 11 Monaten OS im Median zu haben. Die Stammzelltransplantation führt sowohl bei sowohl bei jüngeren als auch älteren Patienten zu einem längeren Überleben (12,4 Monate zu 16,2 Monate) [23].

Allerdings sollte den Patienten nicht allein aufgrund ihres kalendarischen Alters eine intensive Therapie vorenthalten werden, da das Alter nicht der prognostisch wichtigste Faktor ist [26]. Das Alter scheint vielmehr ein Surrogat für andere Effektmodifikatoren zu sein [48]. Bei älteren Patienten sind hinsichtlich der Prognose sowohl Patienten- als auch AML-spezifische Faktoren von Bedeutung, die nur teilweise direkt mit dem Alter der Patienten in Zusammenhang stehen [34]. Gemäß der deutschen AML-Leitlinie ist das biologische Alter, d.h., der allgemeine Gesundheitszustand, und nicht das kalendarische Alter entscheidend, ob ein Patient für eine Standard-Chemotherapie geeignet ist. Als älter gelten dabei Patienten ab einem biologischen Alter von 65 Jahren. Sowohl jüngere als auch ältere Patienten in gutem Allgemeinzustand kommen für eine Induktionstherapie und Chemokonsolidierung (bei FLT3-Mutation jeweils in Kombination mit Midostaurin) und bei schlechterer Prognose eine allogene Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie infrage [8]. Auch gemäß NCCN sollten bei älteren Patienten (>60 Jahre) der allgemeine Gesundheitszustand, Risikofaktoren sowie Begleiterkrankungen und nicht das kalendarische Alter allein therapieentscheidend sein [12].

Bei jüngeren AML-Patienten stellt eine Induktionstherapie gefolgt von einer Chemokonsolidierung bei Patienten in Remission (bei FLT3-Mutation jeweils in Kombination mit Midostaurin) den derzeitigen Therapiestandard in Deutschland dar. Bei Patienten mit intermediärer oder ungünstiger Prognose kommt eine Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie infrage [8]. Diese Empfehlungen gelten gleichermaßen für jüngere Patienten und ältere Patienten mit AML, vorausgesetzt, diese sind für eine intensive Chemotherapie geeignet.

Da das Alter nicht der prognostisch wichtigste Faktor ist, werden AML-Patienten zunehmend altersunabhängig nach ihrem biologischen und nicht kalendarischen Alter behandelt. Auch die aktuelle Version der ELN-Leitlinie (2017) sieht keine strikte Altersbeschränkung mehr vor [4]. Die 7+3-Chemotherapie mit Cytarabin und Daunorubicin stellt den Standard bei dafür geeigneten jüngeren und älteren AML-Patienten dar (z.B. [4]), sodass deren Wirksamkeit altersunabhängig als erwiesen anzusehen ist. Bei CPX-351 ist zu berücksichtigen, dass die Wirkstoffe (Daunorubicin und Cytarabin) mit der 7+3-Standardtherapie identisch sind. Daher unterscheidet sich der Wirkmechanismus nicht grundsätzlich zwischen CPX-351 und konventionellem Cytarabin, allerdings unterscheiden sich die pharmakokinetischen/-dynamischen Eigenschaften der Formulierungen. Die liposomale Formulierung CPX-351 wurde entwickelt, um eine optimierte Wirkstoffexposition und damit einhergehend eine höhere antileukämische Wirksamkeit zu erreichen. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass jüngere AML-Patienten im Allgemeinen eine günstigere Prognose haben als ältere Patienten, wobei sich dieser Zusammenhang bei Hochrisiko AML nicht zeigt [23]. Es erscheint unwahrscheinlich, dass eine Formulierung, die sich bei Patienten mit insgesamt ungünstiger Prognose als wirksam erwiesen hat, bei Patienten mit einem in der Regel günstigeren Risikoprofil weniger wirksam oder verträglich sein sollte. Nach populationspharmakokinetischen Untersuchungen mit CPX-351 bei 195 Patienten mit hämatologischen Krebserkrankungen hat das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cytarabin oder Daunorubicin (Module 2.7.3 CPX-351). Daher gibt es keine wissenschaftliche Rationale, dass CPX-351 bei jüngeren Patienten nicht ebenso wirksam und verträglich sein sollte wie bei Älteren. Diese Annahme wird durch die Studie CLTR0310-205 bestätigt, die zeigt, dass auch jüngere, bereits rezidivierte AML-Patienten mit ungünstiger Prognose von der Therapie mit CPX-351 profitieren.

Daher sind die Ergebnisse der pivotalen Studie CLTR0310-301 bei älteren, nicht vorbehandelten Patienten mit AML und hohem Progressionsrisiko auf jüngere Patienten übertragbar, die für eine intensive Chemotherapie infrage kommen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Vergleichstherapie

Bei Patienten mit AML stellt die Induktion mit Cytarabin in Kombination mit einem Anthracyclin (7+3-Schema) seit Jahrzehnten die Standardtherapie dar, bestehend aus Cytarabin 100-200 mg/m^2/Tag als Dauerinfusion über 7 Tage plus Daunorubicin

60 mg/m^2/Tag an Tag 1-3 [34]. Auch die deutsche Leitlinie empfiehlt die Standard-Induktionstherapie (3+7-Schema), d.h., ein Anthracyclins/Anthracendions über drei Tage (z. B. Daunorubicin 60 mg/m², Idarubicin 10-12 mg/m², oder Mitoxantron 10-12 mg/m²) und 7 Tage Cytarabin (100-200 mg/m² kontinuierlich) [8]. Bei jüngeren Patienten mit intermediärem oder hohem Rezidivrisiko sollte gemäß der deutschen Leitlinie eine allogene Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie erwogen werden. Nach Estey und Döhner (2006) ist die optimale Dosierung der Post-Remissionstherapie für Patienten mit intermediärem Risiko unklar. Eine autologe oder allogene Stammzelltransplantation erscheint nicht besser als eine Hochdosischemotherapie oder alternative Post-Remissionstherapien. Bei jüngeren Patienten mit hohem Risiko wird eine allogene Stammzelltransplantation als beste Option empfohlen. Aufgrund der ungünstigen Ergebnisse sollten auch innovative Ansätze verfolgt werden [11]. Gemäß ESMO-Leitlinie besteht bei AML kein Konsens oder „Goldstandard" hinsichtlich der Art der Post-Remissionstherapie [58]. Für ältere Patienten (>60/65 Jahre) mit intermediärer oder ungünstiger Prognose, die für eine intensive Chemotherapie infrage kommen, gibt es keine allgemein anerkannte Konsolidierungstherapie [4]. Laut ELN und der deutschen Leitlinie kommen bei älteren Patienten mit intermediären oder hohem Rezidivrisiko eine allogene Stammzelltransplantation zur Post-Remissions-therapie oder neue Therapieansätze infrage [4, 8]. Entsprechend der deutschen Leitlinie sollte die AML im Rahmen einer Therapiestudie behandelt werden oder in Anlehnung an ein gültiges Studienprotokoll in Zentren, die nicht an einer AML-Studie teilnehmen [8].

Daunorubicin ist in Deutschland in Kombination mit anderen Zytostatika u.a. zur Remissionsinduktion bei AML zugelassen, eine explizite Zulassung für die Konsolidierung fehlt. Die Einzeldosen variieren zwischen 0,5 und 3 mg/kg i.v., entsprechend circa 20 mg/m^2 und 120 mg/m^2. Die Anzahl der Infusionen muss individuell, je nach Ansprechen und Verträglichkeit, festgelegt werden [37]. Cytarabin 20 mg/ml (ARA-cell®) ist in Deutschland in Kombination mit anderen Zytostatika in konventionellen Dosen u.a. zur Remissionseinleitung, Konsolidierung und Erhaltungstherapie akuter nicht lymphatischer Leukämien zugelassen. Die exakte Dosierung ist Behandlungsprotokollen in der speziellen Fachliteratur zu entnehmen [59].

Die zum Zeitpunkt der Studie CLTR0310-301 gültige Fassung der NCCN-Leitlinie [54] empfahl bei älteren Patienten (≥60 Jahre) zur Post-Remissionstherapie u.a. 1-2 Cytarabin-Zyklen in Standarddosen von 100-200 mg/m^2/Tag über 5-7 Tage als Monotherapie oder in Kombination mit einem Anthracyclin (Idarubicin oder Daunorubicin) [60]. Auch gemäß Version 3.2017 der NCCN-Leitlinie stellt die Kombination aus Cytarabin in Standarddosierung (1-2 Zyklen bestehend aus 100-200 mg/m^2/Tag über 5-7 Tage) allein oder in Kombination mit einem Anthracyclin (Idarubicin oder Daunorubicin) eine Option für ältere Patienten (≥60 Jahre) dar, die unter intensiver Chemotherapie eine Komplettremission erreichen [12]. Daher wird die in der Studie CLTR0310-301 verabreichte Art der Konsolidierung durch Leitlinienempfehlungen gestützt.

Es besteht international ein Konsens, dass die 7+3-Chemotherapie bei allen Altersgruppen die Therapie der Wahl darstellt, vorausgesetzt, die Patienten sind dafür geeignet. Bei älteren

Patienten ist im gegenständlichen Anwendungsgebiet, d.h., Patienten mit intermediärem oder hohem Progressionsrisiko gemäß ELN-Leitlinie keine Standard-Konsolidierungstherapie etabliert. Bei diesen Patienten kommt eine Stammzelltransplantation oder investigative Therapien in Betracht. Auch eine Fortführung der Standardtherapie mit niedrigerer Dosierung wird als Option empfohlen [11]. In Deutschland sollten AML-Patienten vorzugsweise im Rahmen von Therapiestudien oder in Anlehnung an ein gültiges Studienprotokoll behandelt werden. Ältere Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet mit mehrheitlich ungünstiger Prognose würden dementsprechend auch in Deutschland vorzugsweise im Rahmen einer Therapiestudie mit investigativen Therapieregimes behandelt oder sich, falls möglich, einer allogenen Stammzelltransplantation unterziehen. Die Studie CLTR0310-301 erlaubt einen direkten Vergleich zwischen liposomalem Cytarabin/Daunorubicin und Cytarabin/Daunorubicin in konventionellen Formulierungen. Daher ist die in der Studie eingesetzte Vergleichstherapie inklusive der Post-Remissionstherapie mit konventionellem Cytarabin und Daunorubicin nachvollziehbar begründet und auf den deutschen Versorgungskontext anwendbar, zumal die Stammzelltransplantation als Konsolidierung vorgesehen war.

Versorgungskontext

Die Studie fand ausschließlich in den USA und Kanada statt. Ursprünglich sollten auch europäische Zentren an der Studie teilnehmen. Aufgrund der zügigen Rekrutierung in den USA und Kanada war es nicht notwendig, dieses Vorhaben umzusetzen. Dementsprechend nahmen keine Zentren in Europa an der Studie teil. Auf Basis der Argumentationslinie des Sponsors war es für die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) nachvollziehbar, dass die Studie ausschließlich außerhalb von Europa stattfand [61]. Wichtige Argumente, die die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den europäischen Versorgungskontext stützen, sind:

- Die pivotale Studie CLTR0310-301 wurde gemäß der in Europa gültigen Regularien und der GCP-Verordnung konzipiert und durchgeführt.
- Die WHO-Klassifikation der AML wird in Deutschland empfohlen [8, 16].
- Die EMA hat im Rahmen eines „Scientific Advice“ die 7+3-Chemotherapie als Therapiestandard zur Induktion anerkannt und stuft die 5+2-Konsolidierung als begründete Option ein [61].
- Die Operationalisierungen der in der Studie erhobenen Wirksamkeitsendpunkte entsprechen denjenigen des „European LeukaemiaNet“ ELN [4, 26].

In der Studie CLTR0310-301 war eine Stammzelltransplantation im Ermessen des Prüfarztes erlaubt. Die Transplantationsraten sind in den USA besonders bei älteren Patienten niedriger als in Europa [62]. Unter den Patienten der CPX-351- bzw. Kontrollgruppe unterzogen sich 37,3% bzw. 25,6% einer Stammzelltransplantation. Ohne allogene SZT überleben selbst bei

intensiver Chemotherapie weniger als 20 % der über 65-jährigen AML-Patienten für fünf Jahre [63]. Anhand monozentrischer und Register-basierter sowie erster randomisierter Studien liegt eine zunehmend bessere Evidenz für die allogene SZT bei Patienten im Alter von > 60 Jahren vor [64]. Wenn indiziert, sollte die Transplantation möglichst früh in erster Komplettremission erfolgen.

Die Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der AML unterscheiden sich nicht grundsätzlich zwischen den USA und Europa (UK) [6]. Nach einem systematischen Review stimmen internationale Leitlinien europäischer, amerikanischer und britischer Fachgesellschaften darin überein, dass bei Patienten in erster Komplettremission mit intermediärem oder hohem Risiko eine allogene Stammzelltransplantation angezeigt ist oder diese zumindest eine Option darstellt, wenn ein verwandter Spender vorhanden ist. Bei Patienten ohne verwandten Spender sind die Empfehlungen nicht konsistent. Patienten mit therapierefraktärer Erkrankung oder Patienten im Rezidiv sollten leitlinienübergreifend, falls möglich, eine allogene Stammzelltransplantation erhalten [36].

Die Entscheidung für oder gegen eine Stammzelltransplantation wird patientenindividuell in entsprechend qualifizierten Zentren gefällt und ist von den Patientencharakteristika, insbesondere dem Risikoprofil und Gesundheitszustand des Patienten, abhängig. Daher dürfte sich die Transplantationsrate auch in Deutschland regional in Abhängigkeit von den jeweiligen Patientencharakteristika und/oder klinikeigenen Standards unterscheiden, wobei in Deutschland die Stammzelltransplantation vergleichsweise häufiger eingesetzt werden als im europäischen Ausland [65]. Die Indikation zur Stammzelltransplantation wird leitlinienübergreifend hauptsächlich auf Basis des individuellen Risikoprofils sowie dem Gesundheitszustand der Patienten gestellt. Daher ist anzunehmen, dass die Transplantationsrate bei den gegenständlichen Hochrisiko-Patienten in Deutschland in einem ähnlichen Bereich, wenn nicht sogar etwas höher liegt, zumal in Deutschland der Anteil der Hochrisiko-AML Patienten mit intensiver Chemotherapie bei ca. 70% liegt [66].

Etwa die Hälfte der Patienten der CPX-351-Gruppe erhielt die Konsolidierung ambulant. Erwartungsgemäß ist dieser Prozentsatz in Deutschland niedriger, da die deutsche Leitlinie eine ambulante Therapie nur im palliativen Setting bei älteren Patienten ohne intensive Therapiemöglichkeit empfiehlt [8]. Studien haben gezeigt, dass die ambulante Behandlung der AML mit teilweise erheblichen Komplikationen verbunden sein kann [67]. Auf die Wirksamkeitsendpunkte dürfte dies keinen Einfluss haben, da unterstützende Maßnahmen, die unter stationären Bedingungen unter Umständen häufiger eingesetzt werden, den Krankheitsverlauf nicht verändern. Auch hinsichtlich der Nebenwirkungen sind relevante Unterschiede nicht zu erwarten, da die Patienten auch bei ambulanter Behandlung engmaschig überwacht wurden. Bei separater Betrachtung der einzelnen Phasen sind keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen festzustellen.

Die Diagnose wurde in der Studie CLTR0310-301 entsprechend der Kriterien der WHO gestellt, die auch in Deutschland empfohlen werden. Das Design der Studie entsprach den in Europa gültigen Regularien und die Endpunkte wurden gemäß der europäischen Leitlinie erhoben. Die Mehrzahl der Studienteilnehmer war kaukasischen Ursprungs. Die

Leitlinienempfehlungen zur Behandlung der AML unterscheiden sich nicht grundsätzlich zwischen den USA und Europa. Die EMA hat CPX-351 hauptsächlich auf Basis der pivotalen Studie CLTR0310-301 zugelassen, sodass die EMA offensichtlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den europäischen Versorgungskontext ausgeht. Daher wird grundsätzlich die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext angenommen.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CLTR0310-301	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine randomisierte, offene Parallelgruppen-Studie. Ein Wechsel zwischen den Behandlungsgruppen war nicht erlaubt.

Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung erfolgte verdeckt im Verhältnis 1:1. Durch die zentrale Gruppenzuteilung blieb die Behandlung dem Prüfarzt bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt. Da es sich bei den Prüfpräparaten um eine fixe bzw. freie Kombination aus zwei Wirkstoffen handelt und sich die Dosisregimes unterscheiden, war eine Verblindung nicht möglich. Ein Double-Dummy-Design war den Patienten nicht zumutbar, da dies für die Patienten der CPX-351-Gruppe zusätzliche, kontinuierliche Placeboinfusionen bedeutet hätte. Zudem hätte dies der Intention der Studie widersprochen. Aufgrund der fehlenden Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotential. Bei den dargestellten Endpunkten, insbesondere dem OS, handelt es sich allerdings fast ausschließlich um objektive Parameter, die keiner Interpretation bedürfen und bei denen das offene Design nicht zu einer relevanten Verzerrung führt.

Alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte wurden berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen der *a priori* festgelegten Auswertungsstrategie. Die prospektiv geplante Zwischenanalyse der Ansprechraten nach der Induktion (CR und CRi) stellt keine relevante Verzerrung der Studienergebnisse dar, da zum Zeitpunkt der Analyse bereits alle Patienten die Behandlung abgeschlossen hatten und hinreichend Zeit zur hämatologischen Erholung vergangen war. Nach diesem Zeitpunkt wurden nur noch die objektiven Wirksamkeitsendpunkte Überleben und Rezidiv erhoben. Alle übrigen Analysen fanden planmäßig zum Zeitpunkt der Primäranalyse gemäß statistischem Analyseplan statt.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene 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 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheits-bezogene Lebensqualität	Morbidität Ereignisfreies Überleben	Morbidität Remissions-dauer (krankheits-freies Überleben)	Morbidität Rate der Komplett-remissionen
CLTR0310-301	ja	nein	Ja	ja	ja

Studie	Morbidität Rate der SZT	Gesamtrate schwere UE und SUE	Gesamtrate UEs, die zum Studienab-bruch führten	Schwere UEs und SUEs besonderen Interesses (*a priori*)	Schwere UEs und SUEs speziellem Interesses (post-hoc)
CLTR0310-301	ja	ja	Ja	ja	ja
SUE: Schweres unerwünschtes Ereignis, SZT: Stammzelltransplantation, UE: Unerwünschtes Ereignis					

4.3.1.3.1 Gesamtüberleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von Endpunkt „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
CLTR03010 -301	Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie. Das Gesamtüberleben war definiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem Tod des Patienten, ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache. **Auswertungen** Gemäß Protokoll fand die Primäranalyse statt, nachdem 236 Todesfälle aufgetreten waren. Zur Kontrolle des Typ I-Fehlers der sekundären Endpunkte (CR und CR+CRi) auf einem Niveau von 0,025 wurde ein hierarchisches Hypothesenmodell eingesetzt. Die Null- und alternative Hypothese wurden sukzessive für die Endpunkte Gesamtüberleben, Komplett-remission sowie Komplettremission mit oder ohne hämatologische Erholung (CR + CRi) getestet. Dargestellt werden das HR und die korrespondierenden 95% KIs. Die Signifikanz wurde über einen einseitigen Log-Rank-Test ermittelt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren. Post-hoc wurde ein zweiseitiger Signifikanztest eingesetzt. Hiermit wurde einer Auflage der EMA entsprochen. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten mit den zugehörigen 95% KIs angegeben, berechnet mittels Kaplan-Meier. Die Kaplan-Meier-Kurven werden dargestellt. Es werden die Ergebnisse der ITT-Population (Primäranalyse) und Per-Protokoll-Auswertungen sowie einer Sensitivitätsanalyse berichtet. Zusätzlich wird eine Post-hoc-Analyse beschränkt auf Stammzellempfänger ergänzend dargestellt. **Untersuchungszeitpunkte und Nachbeobachtung** Die Patienten wurden, beginnend mit der Randomisierung, bis zum Tod oder bis zu fünf Jahre nachbeobachtet. Dies betraf auch Therapieversager sowie Patienten, deren Erkrankung wieder aufgetreten war, oder die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen hatten. Während der Behandlung wurden die Patienten engmaschig überwacht. Im ersten Jahr wurde der Vitalstatus der Patienten einmal monatlich dokumentiert und in den Folgejahren einmal jährlich über bis zu fünf Jahre sowie bei vorzeitigem Ausscheiden des Patienten aus der Studie. Der Vitalstatus der Patienten wurde während der planmäßigen Visiten oder anderer Patientenkontakte erfasst. Die Nachbeobachtung dauert noch bis 2019. **Zensierung** Lagen zum Zeitpunkt des Datenschnitts keine Informationen zum Vitalstatus der Patienten vor, wurden diese zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten. Bei Patienten ohne Verlaufskontrolle konnte der letzte Kontakt das letzte Datum zu Behandlungs-ende sein oder das Datum, an dem eine nicht protokollkonforme Therapie eingeleitet wurde. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Primäranalyse (236 Ereignisse) zensiert, wenn sie zu diesem Zeitpunkt oder danach nachgewiesenermaßen noch am Leben waren. Als Sensitivitätsanalyse wurden Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen hatten, zusätzlich zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. Mit Ausnahme der Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, entsprach diese Auswertung der Primäranalyse. Der Datenschnitt vom 31.12.2015 ist dargestellt.

CR: Komplettremission (Complete Remission), CRi: Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission with incomplete recovery), HR: Hazard-Ratio, ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzinterval

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben 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
CLTR0310-301 Gesamtpopulation	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig
CLTR0310-301 Subpopulation beschränkt auf Stammzellempfänger (ergänzend dargestellt)	niedrig	nein	nein	unklar	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Auf Studienebene liegt ein niedriges Verzerrungspotential vor. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ führt das offene Design der Studie nicht zu einer relevanten Verzerrung der Ergebnisse, da der Tod eines Patienten eindeutig objektiv bewertbar ist.

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie und die finale Auswertung fand protokollgemäß nach Eintreten von 236 Ereignissen statt. Die Analyse des Endpunkts folgte dem ITT-Prinzip (mit und ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation). Die zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch lebenden Patienten wurden adäquat zensiert. Ein möglicher Verzerrungsaspekt ergibt sich aus der Tatsache, dass sich geeignete Patienten einer Stammzelltransplantation unterziehen konnten. Diese Patienten gingen unzensiert in die Primäranalyse ein, sodass das Ergebnis der Primäranalyse zumindest teilweise vom Erfolg oder Misserfolg der Stammzelltransplantation abhängen könnte [68]. Dennoch wird dies nicht als relevante Verzerrung eingestuft, da eine Stammzelltransplantation bei AML Teil des therapeutischen Gesamtkonzepts bzw. der Konsolidierung ist, und dies den Versorgungsalltag in Deutschland widerspiegelt. Abhängig vom Risikoprofil und Gesundheitszustand der Patienten empfiehlt die im April 2018 aktualisierte deutsche AML-Leitlinie eine Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie [8]. Der mögliche Einfluss einer Stammzelltransplantation wurde in einer *a priori* geplanten Sensitivitätsanalyse mit Zensierung der Stammzellempfänger untersucht, die es ermöglicht, den Behandlungseffekt von CPX-351 isoliert zu betrachten (Abschnitt 5.3.3.4 CLTR0310-301 Statistical Analysis Plan [69]). Eine Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation wird in Leitlinien empfohlen [4].

Weitere verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als *niedrig* bewertet.

Die auf Stammzellempfänger beschränkte Auswertung wird als potentiell *hoch* verzerrt eingestuft, da die Randomisierung durch das subgruppenbildende Merkmal aufgehoben wurde und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurde. Zudem handelt es sich um eine Post-hoc-Analyse, die lediglich ergänzend dargestellt wird.

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.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ werden Daten zu folgenden Analysepopulationen dargestellt, jeweils mit Datenschnitt zum 31.12.2015:

- ITT-Population
- Per-Protokoll-Population
- Sensitivitätsanalyse nach Zensierung von Stammzellempfängern (ITT- und Per-Protokoll-Analyse)
- Analyse von Stammzellempfängern.

Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie)

Studie CLTR0301-301	**CPX-351**	**7+3-Chemotherapie**
ITT ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (Primäranalyse)	n=153	n=156
Überleben n (%)	49 (32,0)	24 (15,4)
Anzahl Ereignisse n (%)	104 (68,0)	132 (84,6)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	9,56 [6,60, 11,86]	5,95 [4,99, 7,75]
HR	0,69	
[95% KI]	[0,52, 0,90]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,003 [0,005 zweiseitig]	
Per-Protokoll-Analyse ohne Zensierung nach Stammzell-transplantation	**n=145**	**n=135**
Anzahl Ereignisse n (%)	98 (67,6)	114 (84,4)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	9,33 [6,24, 11,99]	6,60 [4,99, 8,11]
HR	0,68	
[95% KI]	[0,51, 0,90]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,004	
ITT mit Zensierung nach Stammzelltransplantation	**n=153**	**n=156**
Anzahl Ereignisse n (%)	86 (56,2)	106 (67,9)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	7,75 [5,65, 10,41]	5,55 [4,86, 7,36]
HR	0,81	
[95% KI]	[0,60, 1,09]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,082 [0,165 zweiseitig]	
Per-Protokoll-Analyse mit Zensierung nach Stammzell-transplantation	**n=145**	**n=135**
Anzahl Ereignisse n (%)	Daten nicht verfügbar	Daten nicht verfügbar
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	7,43 [5,55, 10,41]	5,95 [4,99, 7,52]
HR	0,79	
[95% KI]	[0,58, 1,09]	

Studie CLTR0301-301	**CPX-351**	**7+3-Chemotherapie**
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,077	
ITT-Analyse beschränkt auf Stammzellempfänger (post-hoc)	**n=52**	**n=39**
Anzahl Ereignisse n (%)	18 (34,6)	26 (66,7)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	Median nicht erreicht	10.25 [6,21, 16,69]
HR	-	
[95% KI]	-	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,0046	

[a] Stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren: Alter (60-69 vs. 70-75 Jahre) und AML-Typen. p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an. Auf Ersuchen der Zulassungsbehörde wurde zusätzlich ein zweiseitiger Log-Rank-Test eingesetzt.

ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard-Ratio

Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2.1.2.1.1, Abbildung 14.2.1.2.1, Abbildung 14.2.1.2.2, Abbildung 14.2.1.5.1, Tabelle 14.2.1.1, Tabelle 14.2.1.2.1, Tabelle 14.2.1.2

Gesamtüberleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT)

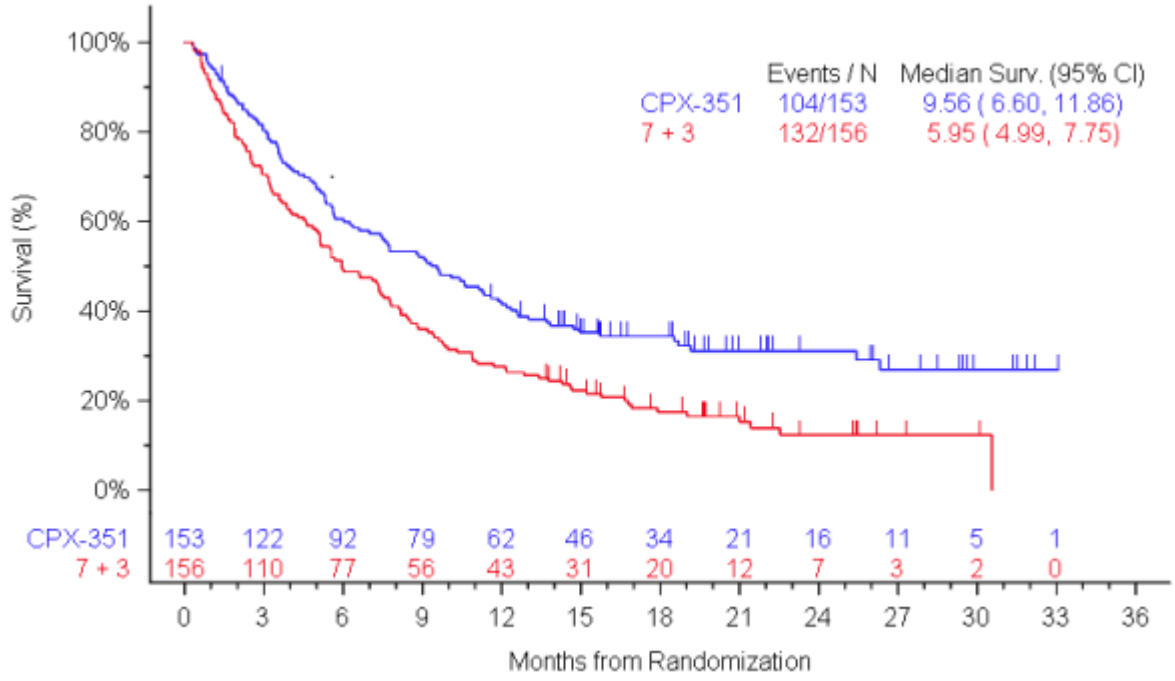

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT; Primäranalyse)

CI: Konfidenzintervall (Confidence interval), ITT: Intention-to-treat, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study)

Quelle: Studienbericht Abbildung 3

Gesamtüberleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (PP)

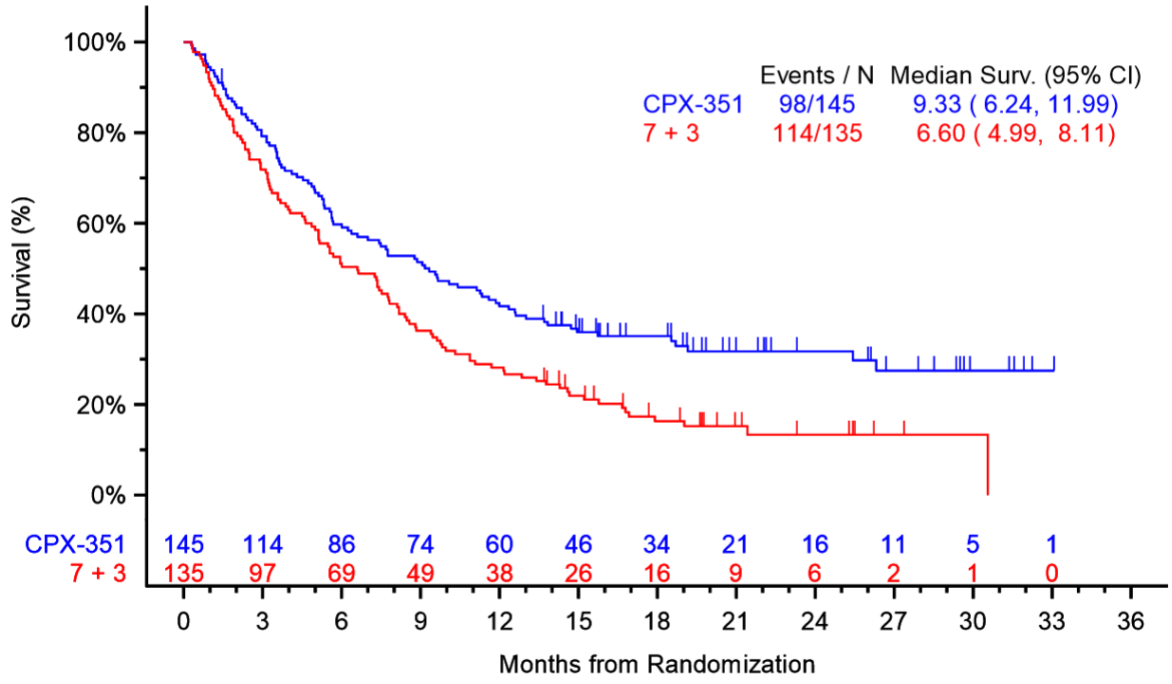

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (Per-Protokoll-Analyse)

CI: Konfidenzintervall (Confidence interval), PP: Per-Protokoll, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study)

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren in der CPX-351-Gruppe mehr als doppelt so viele Patienten noch am Leben wie in der Kontrollgruppe (32,0% vs. 15,4%). Zum protokollgemäß finalen Datenschnitt (236 Ereignisse) verlängerte die Erstlinientherapie mit CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie das mediane Überleben [95% KI] in der ITT-Population um etwa 3,6 Monate (9,56 Monate [6,60, 11,86] vs. 5,95 Monate [4,99, 7,75]; Tabelle 4-16). CPX-351 war der 7+3-Standardtherapie hinsichtlich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ signifikant überlegen (HR 0,69 [95% KI 0,52, 0,90], p=0,003, einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test; Tabelle 4-16). Ein zweiseitiger Log-Rank-Test bestätigt die Überlegenheit von CPX-351 gegenüber der 7+3-Standardtherapie (p=0,005; Quelle: Modul 2.7.3 Tabelle 8). Abbildung 4 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens unter und nach Therapie mit CPX-351 bzw. 7+3-Chemotherapie. Die Robustheit der Primäranalyse wird durch eine Per-Protokoll-Analyse bestätigt, die ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von CPX-351 verglichen mit der Standardtherapie zeigt (Abbildung 5).

Gesamtüberleben mit Zensierung nach Stammzelltransplantation

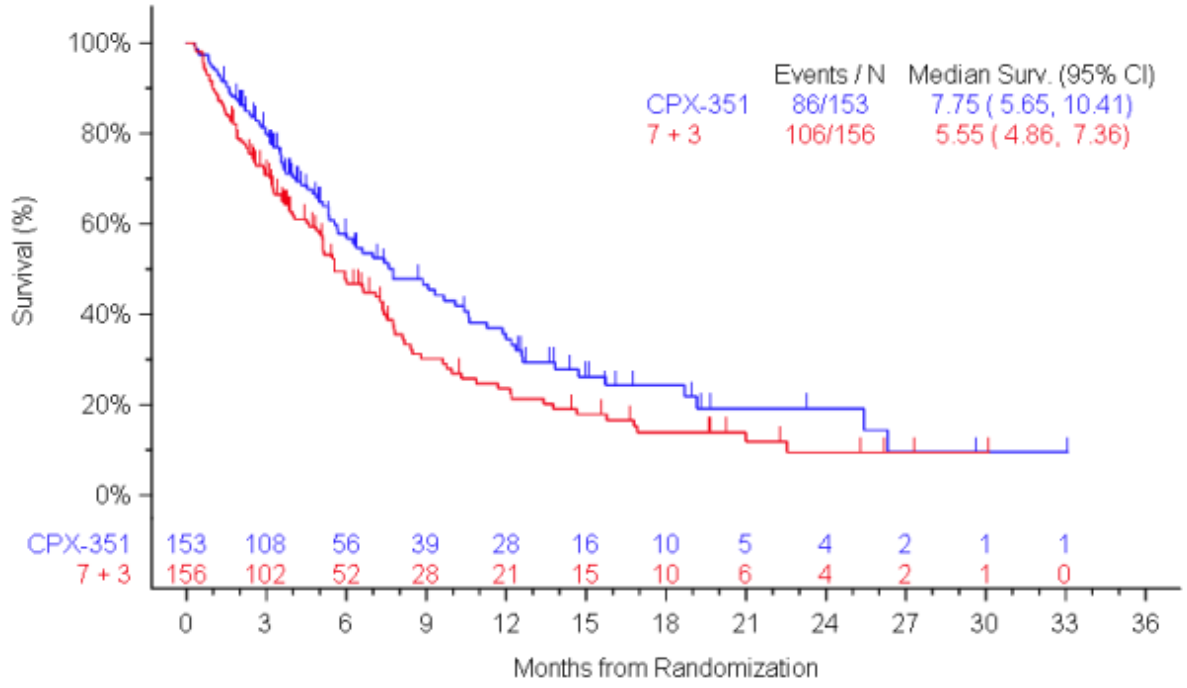

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT; Sensitivitätsanalyse)

CI: Konfidenzintervall (Confidence interval), ITT: Intention-to-treat, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study)

Quelle: Studienbericht Abbildung 4

Die Ergebnisse mit Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zeigen ein längeres medianes Überleben [95% KI] der mit CPX-351 behandelten Patienten im Vergleich zur 7+3-Gruppe (7,75 Monate [5,65, 10,41] vs. 5,55 Monate [4,86, 7,36]; Tabelle 4-16: Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie)). Im Gegensatz zur Primäranalyse erreicht der Behandlungseffekt zugunsten von CPX-351 gegenüber der 7+3-Therapie in der ITT-Population allerdings nicht das Signifikanzniveau (HR 0,81 [95% KI 0,60, 1,09], p=0,082 einseitig, p=0,165 zweiseitig). Abbildung 7 zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die ITT-Population. Die Per-Protokoll-Analyse deutet einen Überlebensvorteil unter Therapie mit CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie an, der allerdings ebenfalls nicht signifikant ist (p=0.077; Tabelle 4-16).

Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Stammzelltransplantation (Landmark-Analyse)

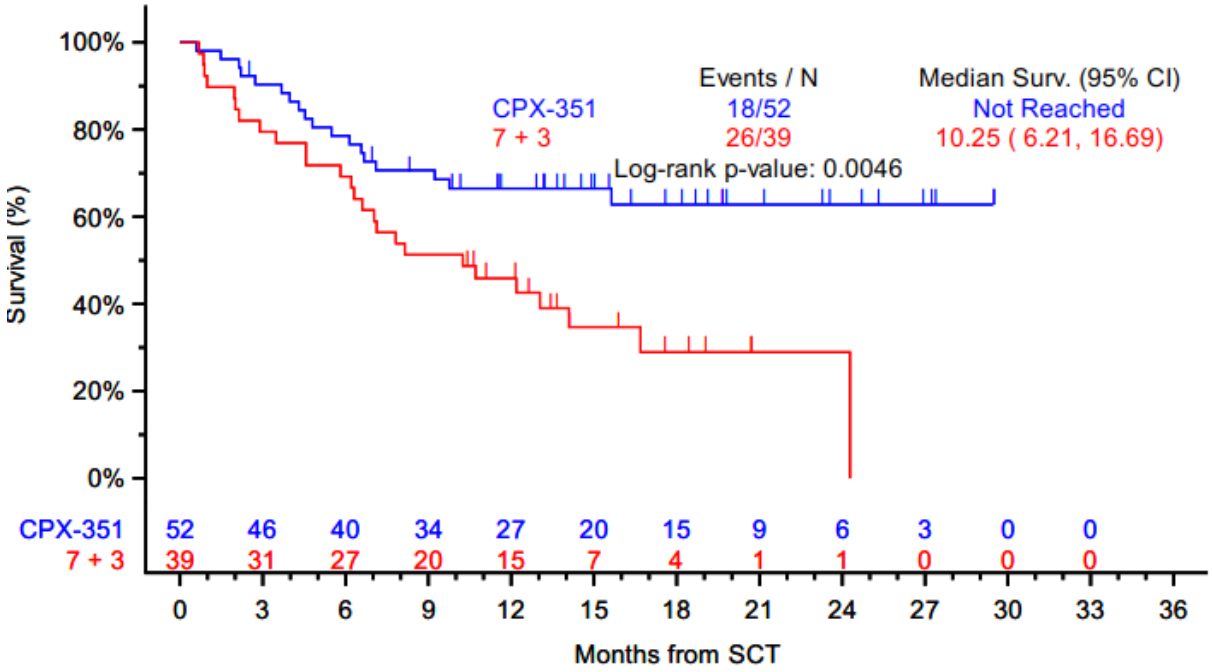

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel bei Stammzellempfängern (ITT)

CI: Konfidenzintervall (Confidence interval), ITT: Intention-to-treat, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study), SCT: Stammzelltransplantation (Stem cell transplantation)

Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2.1.5.1

Zusätzlich wurde das Gesamtüberleben bei 91 Stammzellempfängern untersucht. Die Patienten der CPX-351-Gruppe lebten deutlich länger als die Patienten der Kontrollgruppe (HR 0,46 [95% KI 0,24, 0,89], p=0,009 einseitig; Tabelle 4-16). Während der Median bei den mit CPX-351 behandelten Stammzellempfängern zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht erreicht war, betrug das mediane Überleben der Patienten der 7+3-Gruppe 10,25 Monate (95% KI 6,21, 16,69; Abbildung 7). Die Ergebnisse legen nahe, dass die Behandlung mit CPX-351 in Kombination mit SZT zu einem erheblichen Überlebensvorteil gegenüber der Standardtherapie in Kombination mit SZT führt.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine randomisierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Diagnose AML wurde in der Studie wie international üblich gemäß der WHO-Klassifikation gestellt. Die Erhebung des Gesamtüberlebens unterliegt keinen subjektiven Bewertungen und es handelt sich um einen objektiven Endpunkt. Es wird nicht angenommen, dass sich die Versorgungsstandards der Studienzentren in den USA/Kanada entscheidend von denjenigen in Deutschland unterscheiden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Eine relevante Verzerrung des Endpunkts, d.h., Änderung der Ausrichtung der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Versorgungsstandards erscheint daher unwahrscheinlich. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.2 Ereignisfreies Überleben – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-17: Operationalisierung des Endpunktes „Ereignisfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
CLTR0301-301	Das ereignisfreie Überleben war definiert als Zeitraum zwischen der Randomisierung und dem Eintreten eines der folgenden Ereignisse: Versagen der Induktionstherapie (persistierende Erkrankung), Rezidiv nach Komplettremission (CR oder CRi) oder Tod des Patienten, ungeachtet der zugrunde liegenden Ursache. Berücksichtigt wurde das zuerst eintretende Ereignis. Das ereignisfreie Überleben war als sekundärer Endpunkt definiert. Der Tumorstatus wurde entsprechend der ELN-Kriterien bewertet [26]. **Definition von Therapieversagen und Rezidiv** Ein Patient galt als Therapieversager, wenn eine der folgenden Bedingungen vorlag: - Persistierende Krebserkrankung: Keine Komplettremission mit vollständiger oder partieller hämatologischer Erholung (CR oder CRi); Nachweis persistierender Leukämie im Blut, Knochenmark und/oder extramedulläre Manifestation; nur anwendbar auf Patienten, die mindestens die ersten 7 Tage nach Abschluss der Erstbehandlung überlebten. - Tod in Aplasie: Tod ab 7 Tage nach Ende der Erstbehandlung bei nachgewiesener Zytopenie; aplastisches oder hypoplastisches Knochenmark (Nachweis innerhalb von 7 Tagen vor dem Tod); kein Nachweis persistierender Leukämie. - Tod unbekannter Ursache: Tod unter Therapie oder innerhalb von weniger als 7 Tagen nach deren Abschluss oder Tod ab 7 Tage nach Ende der Erstbehandlung ohne Nachweis von Blasten im Blut; Untersuchung des Knochenmarks nicht vorliegend. Ein Rezidiv lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf 5% oder höher oder im Blut nach Komplettremission mit vollständiger oder inkompletter hämatologischer Erholung (CR oder CRi) oder Auftreten extramedullärer Manifestationen. Bei niedrigem Blastenanteil (5% bis 10%) sollte der Erstbefund möglichst durch eine zweite Untersuchung des Knochenmarks bestätigt werden. Dysplastische Manifestationen oder ein vorübergehender Blastenanstieg können Folge der Chemotherapie oder auch der Erholung der Hämatopoese sein. Grundsätzlich galt ein Patient ab dem Zeitpunkt als Responder (siehe auch Tabelle 4-17) oder Therapieversager, zu dem erstmalig die jeweiligen Kriterien erfüllt waren. Eine therapierefraktäre Leukämie lag vor, wenn diese nach ein oder zwei Induktionszyklen weiterhin im Knochenmark nachweisbar war. **Auswertungen** Dargestellt werden das HR und die korrespondierenden 95% KIs. Die Signifikanz wurde per SAP über einen einseitigen Log-Rank-Test ermittelt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren. Post-hoc wurde die Signifikanz auf Anforderung der EMA auch zweiseitig getestet. Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten mit den zugehörigen 95% KIs angegeben, berechnet mittels Kaplan-Meier. Die Kaplan-Meier-Kurven werden dargestellt. Es werden die Ergebnisse der ITT- und Per-Protokoll-Auswertungen sowie einer Sensitivitätsanalyse (Stammzelltransplantation) berichtet. Mit Ausnahme der Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation, entsprach die Sensitivitätsanalyse derjenigen ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (Abschnitt 5.3.3.5 CLTR0310-301 Statistical Analysis Plan [69]). **Untersuchungszeitpunkte und Nachbeobachtung** Wöchentliche Blutbilduntersuchungen waren solange erforderlich bis feststand, dass der Patient entweder auf die Therapie angesprochen hatte oder therapierefraktär war. Knochenmarksuntersuchungen waren nach jeder Induktion vorgesehen sowie bei Bedarf nach der zweiten Induktion und Konsolidierung. Die Patienten wurden, beginnend mit der Randomisierung, bis zum Tod oder über bis zu fünf Jahre nachbeobachtet. Der Vitalstatus wurde auch bei Therapieversagern sowie nach einem Rezidiv oder einer Stammzelltransplantation über bis zu fünf Jahre erfasst (einmal monatlich im ersten Jahr und einmal pro Jahr in den Folgejahren). Innerhalb des ersten Jahres, beginnend mit der Randomisierung, sollten die Patienten monatlich untersucht werden, ob ein Rezidiv

	aufgetreten oder eine andere onkologische Therapie eingeleitet worden war. Bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten (CR oder CRi), sollte das Knochenmark während der Nachbeobachtung untersucht werden, wenn ein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv bestand. Die Prüfärzte waren angehalten, in den Folgejahren aufgetretene Rezidive sowie neue Therapien gegen Leukämie zu berichten, womit die Nachbeobachtung des ereignisfreien Überlebens endete. **Zensierung** Patienten, die zum Datenschnitt noch lebten oder bei denen keine entsprechenden Informationen vorlagen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert. War der Vitalstatus zum Zeitpunkt des Datenschnitts nicht bekannt, wurden diese zum letzten Datum zensiert, an dem sie nachweislich noch lebten. Bei Patienten ohne Verlaufskontrolle konnte der letzte Kontakt das letzte Datum zu Behandlungsende sein oder das Datum, an dem eine nicht protokollkonforme Therapie eingeleitet wurde. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Primäranalyse (236 Ereignisse) zensiert, wenn sie zu diesem Zeitpunkt oder danach nachgewiesenermaßen noch lebten. Als Sensitivitätsanalyse wurden Stammzellempfänger zusätzlich zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert (ITT). Bei der Analyse wurde das Transplantationsdatum berücksichtigt, wenn die Erkrankung bis zum Zeitpunkt der Transplantation nicht fortgeschritten oder rezidiviert war. Der Datenschnitt vom 31.12.2015 ist dargestellt.
CR: Komplettremission (Complete remission), CRi: Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission with incomplete recovery), ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, PP: Per Protokoll	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-18: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ 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
CTLR0310-301	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde als niedrig bewertet. Die fehlende Verblindung führt bei dem Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ nicht zu einer relevanten Verzerrung, da es sich um objektive Kriterien handelt, die nahezu keiner Interpretation seitens der Endpunkterheber bedürfen. Der Tod eines Patienten ist eindeutig objektivierbar und die

Bewertung, ob ein Patient therapierefraktär ist oder ein Rezidiv vorliegt, basiert ausschließlich auf Laboruntersuchungen. Zur Bewertung des Tumorstatus liegen bei AML klar definierte Kriterien vor [4, 26], die international eingesetzt werden. Auch in der Studie CLTR0310-301 wurde der Tumorstatus nach den ELN-Kriterien bewertet [26].

Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt und alle randomisierten Patienten gingen in die ITT-Analyse ein. Zur Überprüfung der Robustheit der Primäranalyse wurde eine Per-Protokoll-Auswertung eingesetzt.

Auch bei diesem Endpunkt stellt die Stammzelltransplantation einen möglichen Verzerrungsaspekt dar, da deren Erfolg oder Misserfolg das Ergebnis beeinflussen kann. Eine Stammzelltransplantation war in der Studie anstelle oder nach der protokollgemäßen Chemotherapie-Konsolidierung erlaubt. Da eine Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie je nach individuellem Risikoprofil zum Therapiestandard in Deutschland zählt, spiegelt dies den Versorgungsalltag in Deutschland wider [8]. Die Ergebnisse ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation bilden daher die Anwendung von CPX-351 im klinischen Alltag bestmöglich ab. Aus diesem Grund wird nicht angenommen, dass die primäre ITT-Analyse ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation in einem relevanten Ausmaß verzerrt ist. Um den Effekt von CPX-351 unabhängig von einer Stammzelltransplantation abzubilden, wurden die Patienten im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert, vorausgesetzt bis dahin war keines der Ereignisse aufgetreten.

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor und sonstige verzerrungsrelevante Effekte konnten nicht identifiziert werden.

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus Versagen der Induktion, Rezidiv und Mortalität. Die Mortalität wird bereits über den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben erfasst. Die Komponenten Versagen der Induktion und Rezidiv bilden das Versagen der Therapie ab. Sowohl das Erreichen einer Komplettremission als auch das Auftreten eines Rezidivs sind für die Therapieplanung entscheidend. Der Endpunkt wird daher aufgrund des besonderen Stellenwerts für Therapieentscheidungen bei AML ergänzend dargestellt.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „ereignisfreies Überleben“ 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.

Für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ werden Daten zu folgenden Analysepopulationen dargestellt, jeweils mit Datenschnitt zum 31.12.2015:

- ITT-Population
- Per-Protokoll-Population
- Sensitivitätsanalyse nach Zensierung von Stammzellempfängern (ITT- und Per-Protokoll-Analyse).

Tabelle 4-19: Ergebnisse für den Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie)

Studie CLTR0301-301	**CPX-351**	**7+3-Chemotherapie**
ITT ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (Primäranalyse)	**n=153**	**n=156**
Anzahl Ereignisse n (%)	121 (79,1)	143 (91,7)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	2,53 [2,07, 4,99]	1,31 [1,08, 1,64]
HR	0,74	
[95% KI]	[0,58, 0,96]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,011 [0,021, zweiseitig]	
Per-Protokoll-Analyse ohne Zensierung nach Stammzell-transplantation	**n=145**	**n=135**
Anzahl Ereignisse n (%)	114 (78,6)	125 (92,6)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	2,53 [2,07, 4,99]	1,25 [1,05, 1,58]
HR	0,71	
[95% KI]	[0,54, 0,92]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,005	
ITT mit Zensierung nach Stammzelltransplantation	**n=153**	**n=156**
Anzahl Ereignisse n (%)	108 (70,6)	126 (80,8)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	2,50 [2,07, 4,86]	1,31 [1,08, 1,64]
HR	0,74	
[95% KI]	[0,56, 0,97]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,014 [0,028 zweiseitig]	
Per-Protokoll-Analyse mit Zensierung nach Stammzell-transplantation	**n=145**	**n=135**
Anzahl Ereignisse n (%)	101	111
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	2,50 [2,07, 4,86]	1,25 [1,05, 1,58]
HR	0,70	
[95% KI]	[0,53, 0,94]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,007	

[a] Stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren: Alter (60-69 vs. 70-75 Jahre) und AML-Typen, p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an. Auf Ersuchen der Zulassungsbehörde wurde zusätzlich ein zweiseitiger Log-Rank-Test eingesetzt.

ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard-Ratio

Quelle: Studienbericht Abbildung 5, Abbildung 14.2.1.2.1.2, Abbildung 14.2.1.2.4, Tabelle 14.2.1.2.1, Tabelle 14.2.1.2; Modul 2.7.3 Tabelle 10

Ereignisfreies Überleben ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation

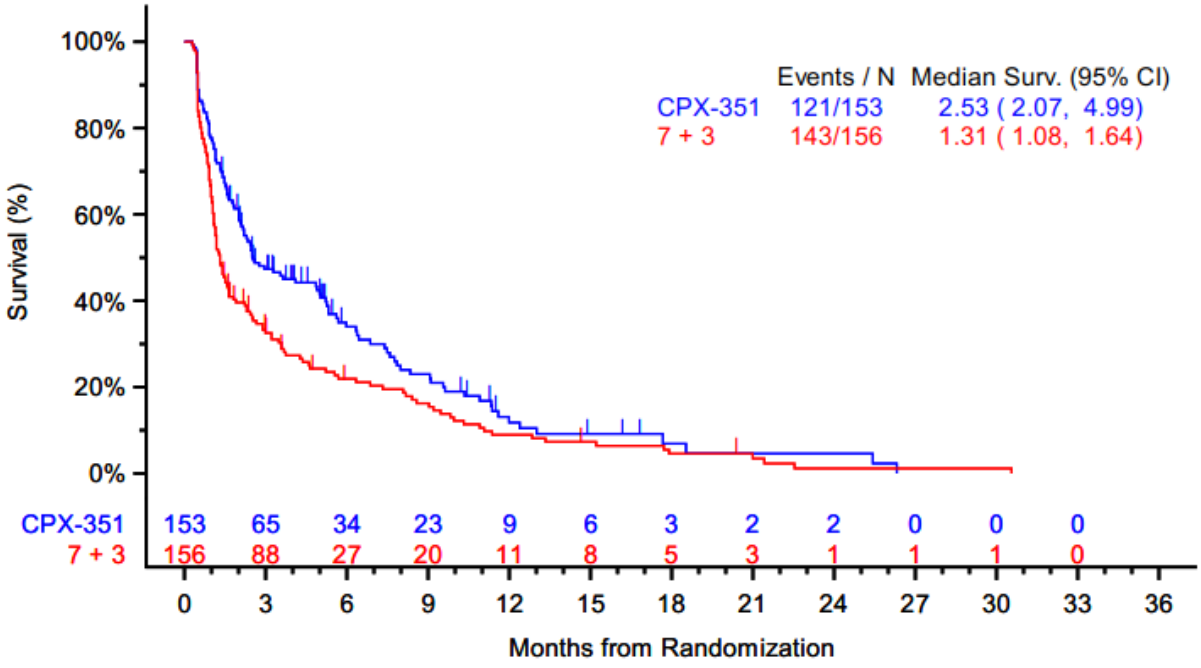

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ohne Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT)

CI: Konfidenzintervall (Convidence interval), ITT: Intention-to-treat, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study)

Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2.1.2.3

Zum protokollgemäß finalen Datenschnitt (236 Ereignisse) verlängerte die Erstlinientherapie mit CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie das mediane ereignisfreie Überleben [95% KI] in der ITT-Population (2,53 Monate [2,07, 4,99] vs. 1,31 Monate [1,08, 1,64], ITT; Tabelle 4-19). CPX-351 war der 7+3-Standardtherapie hinsichtlich des Endpunkts „Ereignisfreies Überleben“ signifikant überlegen (HR 0,74 [95% KI 0,58, 0,96], p=0,011, einseitiger stratifizierter Log-Rank-Test, p=0,021 zweiseitig post-hoc; Tabelle 4-19). Abbildung 8 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens unter und nach Therapie mit CPX-351 bzw. 7+3-Chemotherapie. Die Robustheit der ITT-Analyse wird durch eine Per-Protokoll-Analyse bestätigt, die ebenfalls einen signifikanten Vorteil hinsichtlich des ereignisfreien Überlebens zugunsten von CPX-351 verglichen mit der Standardtherapie belegt (p=0,005; Tabelle 4-19).

Ereignisfreies Überleben mit Zensierung nach Stammzelltransplantation

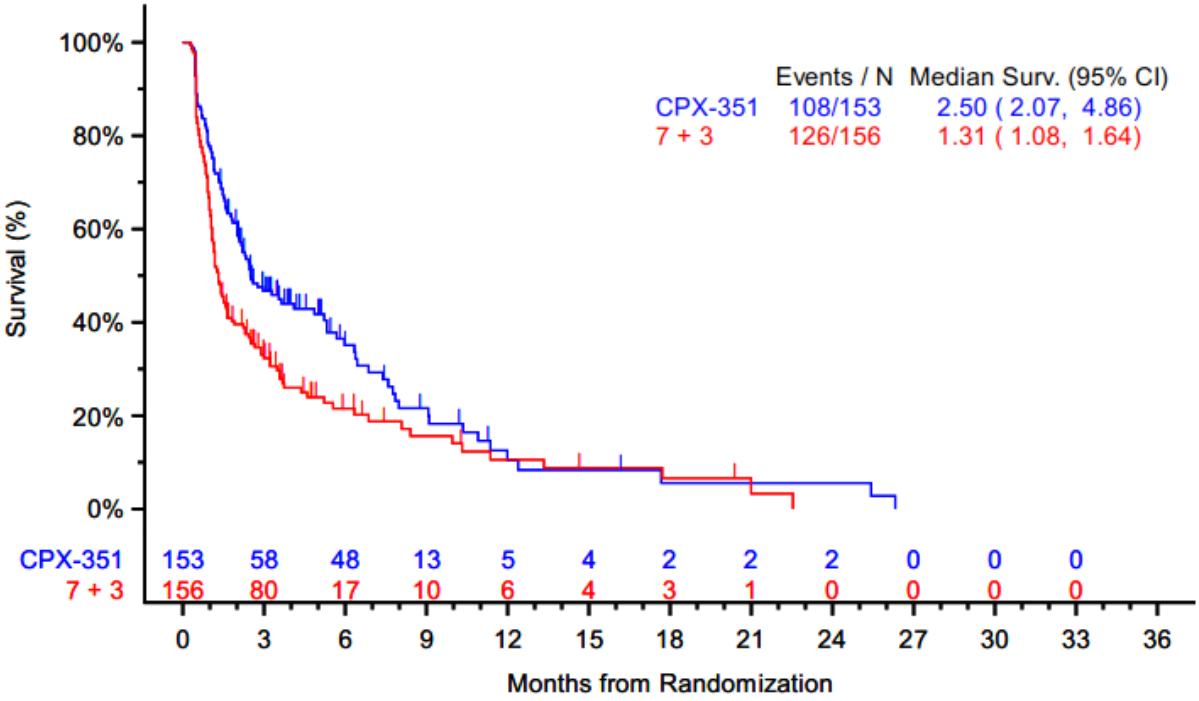

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des ereignisfreien Überlebens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel mit Zensierung nach Stammzelltransplantation (ITT, Sensitivitätsanalyse)

CI: Konfidenzintervall (Convidence interval), ITT: Intention-to-treat, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomised controlled study)

Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2.1.2.3

Die Ergebnisse mit Zensierung nach Stammzelltransplantation zeigen ein längeres medianes ereignisfreies Überleben [95% KI] der mit CPX-351 behandelten Patienten verglichen mit der 7+3-Gruppe (2,50 Monate [2.07, 4.86] vs. 1,31 Monate [1.08, 1.64], ITT; Tabelle 4-19). CPX-351 ist der 7+3-Standardtherapie hinsichtlich des Endpunkts „Ereignisfreies Überleben“ auch ungeachtet des Effekts einer Stammzelltransplantation signifikant überlegen (HR 0,74 [95% KI 0,56, 0,97], p=0,014; p=0,028 zweiseitig). Abbildung 9zeigt die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für die ITT-Population. Die Per-Protokoll-Analyse bestätigt die Robustheit der primären ITT-Auswertung und CPX-351 ist auch in dieser Analyse der Standardtherapie signifikant überlegen (p=0,007; Tabelle 4-19).

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine randomisierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der Endpunkt basiert auf objektiven Kriterien, die nahezu keiner Interpretation bedürfen. Es wird nicht angenommen, dass sich die Versorgungsstandards der Studienzentren in den USA/Kanada entscheidend von denjenigen in Deutschland unterscheiden (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.4.2). Eine relevante Verzerrung des Endpunkts, d.h., eine Änderung der Ausrichtung der Ergebnisse aufgrund unterschiedlicher Versorgungsstandards erscheint daher unwahrscheinlich. Die Operationalisierung des Endpunkts entsprach den international und auch in Deutschland gültigen Kriterien des ELN [26]. Die Ergebnisse sind daher auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.3 Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben) – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt „Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)“

Studie	Operationalisierung
CLTR0301-301	Die Remissionsdauer war definiert als die Zeit zwischen dem Erreichen einer Komplettremission (CR oder CRi) bis zum Auftreten eines Rezidivs oder Tod des Patienten, ungeachtet der zugrundeliegenden Ursache. Nach einer internationalen Expertengruppe des ELN ist diese Operationalisierung angemessen [26]. Bei Patienten, die nach einem CRi im weiteren Studienverlauf die Kriterien einer Komplettremission [29] erfüllten, wurde der Zeitraum zwischen Erreichen des CRi bis zum Rezidiv oder Tod des Patienten als Remissionsdauer gewertet. **Definition von Komplettremission und Rezidiv** Die Kriterien zur Bewertung des Tumorstatus bzw. Therapieerfolgs entsprechen denjenigen einer internationalen Expertengruppe des „European LeukemiaNet“. Das Kriterium CRi (Komplettremission bei unvollständiger hämatologischer Erholung) ist insbesondere bei intensivierten Behandlungsregimes von Bedeutung. In diesem Fall sollte die Gesamtremission sowohl CR als auch CRi umfassen [26]. Grundsätzlich wurde derjenige Tag als Zeitpunkt der Remission gewertet, an dem die Kriterien einer Komplettremission erstmals erfüllt waren. Eine Komplettremission [29] galt als erreicht, wenn alle der folgenden Kriterien vorlagen: - Im Knochenmark: • der Blastenanteil unter 5% lag, • keine Auerstäbchen nachweisbar waren - Im peripheren Blut: • mindestens 1,0 x 10^9/l Neutrophile (1.000/µl) und mindestens 100 x 10^9/l Thrombozyten (100.000/µl) nachweisbar waren. - Erythrozyten-Transfusionen nicht notwendig waren. - Keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar waren. Eine Komplettremission musste durch eine Knochenmarksuntersuchung bestätigt werden. Eine Komplettremission mit unvollständiger hämatopoetischer Erholung (CRi) lag vor, wenn alle Kriterien einer Komplettremission erfüllt waren, die Neutropenie (<1,0 x 10^9/L) und Thrombozytopenie (<100 x 109/L) allerdings noch nicht vollständig abgeklungen waren. Eine CRi durfte frühestens 35 Tage nach der letzten Induktion dokumentiert werden (basierend auf den Ergebnissen der Knochenmarks- und Blutuntersuchungen zwischen Tag 35 und 56). Bei Patienten, die aufgrund ihrer Blutbildbefunde für eine Konsolidierung infrage kamen (Neutrophile ≥500/µl und Thrombozyten ≥50.000/µl), galt der erste Tag der Konsolidierung als Zeitpunkt der CRi. Hierzu war es nicht erforderlich, dass das periphere Blutbild die Kriterien einer CR erfüllte. Die Konsolidierung musste frühestens nach 35 Tagen und nicht später als 75 Tagen eingeleitet werden. Bei Patienten mit einer Komplettremission nach der Induktionstherapie und unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) konnte der Tumorstatus während oder nach der Konsolidierung heraufgestuft werden. Voraussetzung hierfür war, dass das periphere Blut und Knochenmark innerhalb eines Zeitraums von 14 Tagen untersucht wurden und alle CR-Kriterien erfüllt waren. Ein Rezidiv lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: Erneuter Anstieg des Blastenanteils im Knochenmark auf 5% oder höher oder des Blastenanteils im Blut nach Komplettremission mit vollständiger oder inkompletter hämatologischer Erholung (CR oder CRi) oder Auftreten von extramedullären Manifestationen. Bei niedrigem Blastenanteil (5% bis 10%) sollte der Erstbefund möglichst durch eine zweite Untersuchung des Knochenmarks bestätigt werden. Dysplastische Manifestationen oder ein vorübergehender Blastenanstieg können Folge der Chemotherapie aber auch der Erholung der Hämatopoese sein. **Auswertungen**

	Bei der Analyse wurden nur Patienten mit Komplettremission (CR oder CRi) berücksichtigt. Dargestellt werden das HR und die korrespondierenden 95% KIs. Die Signifikanz wurde gemäß SAP über einen einseitigen Log-Rank-Test ermittelt, adjustiert nach den Stratifizierungsfaktoren (post-hoc zweiseitiger Signifikanztest, ITT). Weiterhin wird die mediane Überlebenszeit in Monaten mit den zugehörigen 95% KIs angegeben, berechnet mittels Kaplan-Meier. Die Kaplan-Meier-Kurven werden dargestellt. Es werden die Ergebnisse der ITT- und Per-Protokoll-Auswertungen berichtet. **Untersuchungszeitpunkte und Nachbeobachtung** Protokollgemäß wurde das Blutbild unter Behandlung an Tag 1, 3, 5, 7, 10±1 und 14±2 der Therapiezyklen untersucht. Danach fanden bis zu Tag 42, sich das Blutbild normalisiert hatte oder der Patient nicht weiter behandelt wurde wöchentliche Untersuchungen statt, je nachdem, welches Ereignis zuletzt eintrat. Das Knochenmark sollte protokollgemäß zu folgenden Zeitpunkten untersucht werden: Tag 14-21 nach jeder Induktion sowie zur Bestätigung einer Komplettremission (CR oder CRi) oder eines Therapieversagens. Falls die Ergebnisse von Tag 14-21 nicht auswertbar oder nicht eindeutig waren, konnte die Untersuchung im Ermessen des Prüfarztes 5-14 Tage später wiederholt werden. Der Tumorstatus sollte innerhalb von 30 Tagen nach Ende der Therapie und vor Einleitung einer anderen onkologischen Therapie überprüft werden, unabhängig davon, ob die Therapie planmäßig oder vorzeitig beendet worden war. Innerhalb des ersten Jahres, beginnend mit der Randomisierung, sollten die Patienten monatlich untersucht werden, ob ein Rezidiv aufgetreten oder eine andere onkologische Therapie eingeleitet worden war. Der Vitalstatus sowie mögliche Rezidive wurden bei allen Patienten einschließlich Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen, ein Rezidiv entwickelt oder sich einer Stammzelltransplantation unterzogen hatten, über bis zu fünf Jahre erfasst. Bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen hatten (CR oder CRi), sollte das Knochenmark während der Nachbeobachtung untersucht werden, wenn ein begründeter Verdacht auf ein Rezidiv bestand. Die Prüfärzte waren angehalten, in den Folgejahren aufgetretene Rezidive und neue gegen die Leukämie gerichtete Therapien zu berichten, womit die Nachbeobachtung hinsichtlich des Endpunkts CR endete. **Zensierung** Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung zensiert, falls zum Datenschnitt nicht bekannt war, ob sie noch am Leben waren oder ein Rezidiv erlitten hatten. Der Datenschnitt vom 31.12.2015 ist dargestellt.
CR: Komplettremission (Complete Remission), CRi: Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission wit incomplete recovery), ITT: Intention-to-treat, L: Liter, SAP: Statistischer Analyseplan	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)“ 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
CLTR0310-301	niedrig	nein	nein	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung führt bei dem Endpunkt „Remissionsdauer“ nicht zu einer relevanten Verzerrung, da es sich um objektive Kriterien handelt, die nahezu keiner Interpretation seitens der Endpunkterheber bedürfen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die Operationalisierung des Endpunkts entspricht dem internationalen Standard. In Übereinstimmung mit den Empfehlungen des „European LeukemiaNet“ wurden Patienten mit Komplettremission in der Analyse berücksichtigt, unabhängig davon, ob sich die Hämatopoese vollständig oder nur teilweise erholt hatte [26].

Bei der Analyse des Endpunkts werden diejenigen Patienten berücksichtigt, die auf die Therapie angesprochen haben. Die Randomisierung ist in dieser Subpopulation aufgehoben und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden. Die Selektion der Patienten basiert allerdings nicht auf subjektiven Kriterien, sondern ist von dem objektiven Endpunkt „Tumoransprechen“ abhängig und somit nicht steuerbar. Eine Verzerrung der Ergebnisse dieses Endpunkts ist dennoch nicht auszuschließen.

Patienten mit fehlenden Werten wurden angemessen und in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des „European LeukemiaNet“ zensiert [26]. Einen möglichen Verzerrungsaspekt stellt allerdings auch bei diesem Endpunkt die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation dar. Wie in Abschnitt 4.3.1.3.1 und 4.3.1.3.2 diskutiert, wird dies nicht *per se* als relevante Verzerrung eingestuft, da eine Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie je nach individuellem Risikoprofil zum Versorgungsstandard in Deutschland gehört. Sensitivitätsanalysen mit Zensierung nach Stammzelltransplantation waren prospektiv geplant.

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus Rezidiv und Mortalität. Die Mortalität wird bereits über den patientenrelevanten Endpunkt Gesamtüberleben erfasst. Ein Rezidiv bildet ein Versagen der kurativ intendierten Therapie ab und ist für die Therapieplanung entscheidend. Der Endpunkt wird daher aufgrund des besonderen Stellenwerts für Therapieentscheidungen bei AML ergänzend dargestellt.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegen nicht vor und andere verzerrungsrelevante Faktoren konnten nicht identifiziert werden.

Für den Endpunkt „Remissionsdauer“ ergibt sich ein *hohes* Verzerrungspotential, insbesondere da eine nicht randomisierte Subpopulation in die Auswertung eingegangen 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.

Für den Endpunkt „Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)“ werden Daten zu folgenden Analysepopulationen dargestellt, jeweils mit Datenschnitt zum 31.12.2015:

- ITT-Population
- Per-Protokoll-Population

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt „Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie)

Studie CLTR0301-301	**CPX-351**	**7+3-Chemotherapie**
ITT	**n=73**	**n=52**
Anzahl Ereignisse n (%)	42 (57,5)	39 (75,0)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	6,93 [4,60, 9,23]	6,11 [3,45, 8,71]
HR	0,77	
[95% KI]	[0,47, 1,26]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	0,147 [0,294 zweiseitig]	
Per-Protokoll-Analyse	**n=69**	**n=47**
Anzahl Ereignisse n (%)	39 (56,5)	37 (78,7)
Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens (Monate) [95%-KI]	7,36 [4,60, 9,36]	5,95 [3,09, 7,56]
HR	0,70	
[95% KI]	[0,42, 1,17]	
p-Wert (Log-Rank-Test, einseitig)[a]	p=0,086	

[a] Stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren: Alter (60-69 vs. 70-75 Jahre) und AML-Typen. p-Werte <0,025 zeigen einen signifikanten Unterschied an. Auf Ersuchen der Zulassungsbehörde wurde zusätzlich ein zweiseitiger Log-Rank-Test eingesetzt.

ITT: Intention-to-treat, KI: Konfidenzintervall, HR: Hazard-Ratio

Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2.1.2.5, Abbildung 14.2.1.2.1.3, Tabelle 14.2.1.2.1, Tabelle 14.2.1.2, Modul 2.7.3: Tabelle 14.2.1.2

Der Anteil Patienten, bei denen bis zum Datenschnitt keines der Ereignisse (Rezidiv oder Tod jedweder Ursache) aufgetreten war, war in der CPX-351-Gruppe höher als in der Kontrollgruppe (42,5% vs. 25%). Nach Therapie mit CPX-351 war das mediane krankheitsfreie Überleben tendenziell länger als nach der 7+3-Standardtherapie. Das HR [95% KI] betrug 0,77 [0,47, 1,26] bzw. 0,70 [0,42, 1,17] zugunsten von CPX-351 gegenüber der 7+3-Standardtherapie in der ITT- bzw. Per-Protokoll-Auswertung. In keiner der Analysen war der Behandlungseffekt statistisch signifikant (Tabelle 4-22). Abbildung 10 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve für die ITT-Population.

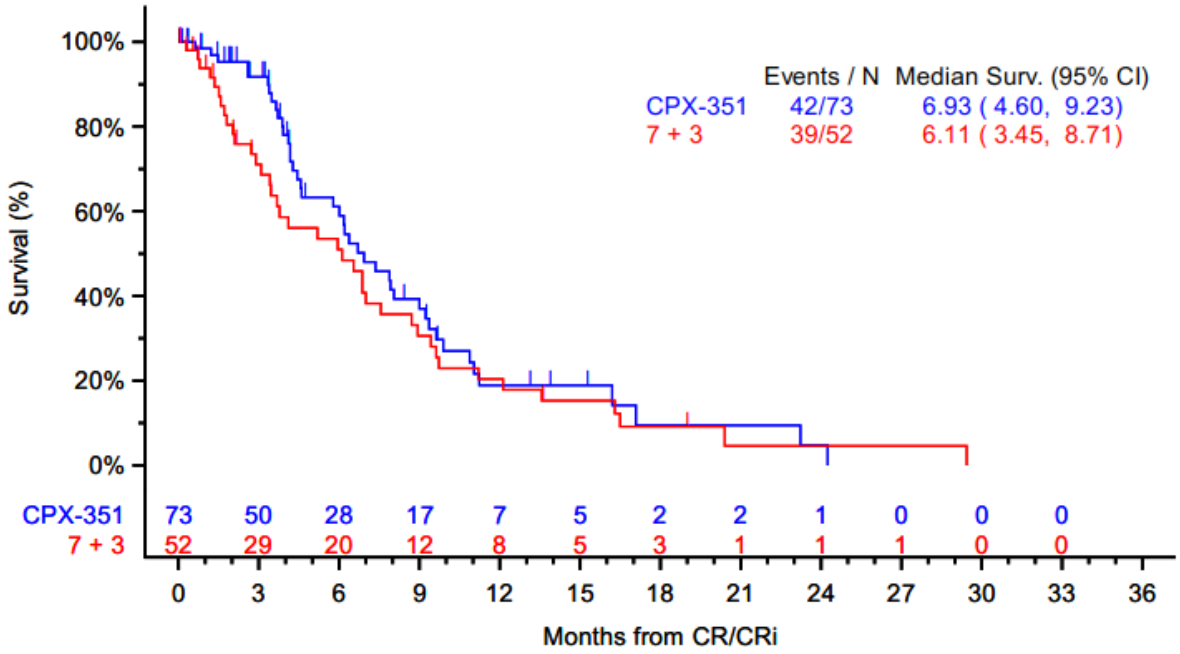

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

CI: Konfidenzintervall (Confidence interval), ITT: Intention-to-treat, RCT: Randomisiert kontrollierte Studie (Randomized controlled study)
Quelle. Studienbericht Abbildung 14.2.1.2.5

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine randomisierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.4.2 dargelegt wird für die zugrundeliegende Studienpopulation von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen objektiven Parameter und die Operationalisierung des Endpunkts entspricht den in Europa einschließlich Deutschland gültigen Kriterien. Daher sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.4 Komplettremission – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt „Komplettremission“

Studie	Operationalisierung
CLTR0310-301	Der Endpunkt wurde entsprechend der ELN-Kriterien operationalisiert [26]. **Definition einer Komplettremission** Eine Komplettremission galt als erreicht, wenn alle der folgenden Kriterien erfüllt waren: - Im Knochenmark: • der Blastenanteil unter 5% lag, • keine Auerstäbchen nachweisbar waren - Im peripheren Blut: • mindestens 1,0 x 10^9/L Neutrophile (1.000/µl) und mindestens 100 x 10^9/L Thrombozyten (100.000/µl) nachweisbar waren. - Erythrozyten-Transfusionen nicht notwendig waren. - Keine extramedullären Manifestationen der Leukämie feststellbar waren. Eine Komplettremission mit unvollständiger Erholung (CRi) lag vor, wenn alle Kriterien einer CR erfüllt waren, allerdings ohne Regeneration der Neutropenie (<1.0 x 10^9/L) oder Thrombozytopenie (<100 x 10^9/L). Eine Komplettremission musste durch eine Knochenmarksuntersuchung bestätigt werden. Die Feststellung einer CRi konnte frühestens 35 Tage nach Beginn des letzten Induktionszyklus erfolgen. Patienten mit einer Komplettremission nach der Induktionstherapie und unvollständiger hämatologischer Erholung (CRi) konnten während oder nach der Konsolidierung heraufgestuft werden [29]. Voraussetzung hierfür war, dass sich die Neutrophilen- und Thrombozytenzahl innerhalb von 14 Tagen normalisiert und der Patient keine Erythrozyten-Transfusion erhalten hatte. Für weitere Informationen siehe Tabelle 4-20. Die hämatopathologischen Befunde und peripheren Blutbilder wurden zusätzlich durch einen unabhängigen Gutachter zentral bewertet, wobei die Blutbildanalyse innerhalb von 14 Tagen nach Knochenmarkspunktion erfolgen musste. **Auswertungen** Eine Analyse der Remissionsrate unter Induktionstherapie (CR + CRi) war prospektiv geplant, nachdem alle Patienten die Induktion und Konsolidierung abgeschlossen hatten und genügend Zeit zur hämatologischen Erholung vergangen war. Ein unabhängiges Datenkontroll-Gremium wertete die Ergebnisse zusammen mit der frühen Mortalität (60 Tage) aus. Alle übrigen Endpunkte wurden zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts analysiert. Gemäß Protokoll fand die Primäranalyse statt, nachdem 236 Todesfälle aufgetreten waren. Zur Kontrolle des Typ I-Fehlers der sekundären Endpunkte (CR und CR+CRi) auf einem Niveau von 0,025 wurde ein hierarchisches Hypothesenmodell eingesetzt. Die Null- und alternative Hypothese wurden sukzessive für die Endpunkte Gesamtüberleben, Komplettremission sowie Komplettremission mit oder ohne hämatologische Erholung (CR + CRi) getestet. Dargestellt werden die absolute Anzahl der Patienten sowie der Anteil in Prozent, die auf die Therapie angesprochen hatten. Die Ergebnisse werden für die Endpunkte Ansprechrate nach der Induktion gesamt (CR+CRi) sowie Komplettremission mit [29] und ohne vollständige hämatologische Erholung (CRi) berichtet. Es werden jeweils die Odds Ratios (OR) zusammen mit den zugehörigen 95% KIs angegeben, jeweils für die ITT- und Per-Protokoll-Population. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen wurde unter Einsatz des Mantel-Haenszel-Tests (einseitig) auf Signifikanz überprüft. Dabei wurde nach den Stratifizierungsfaktoren adjustiert. **Untersuchungszeitpunkte und Nachbeobachtung** Für detaillierte Informationen siehe Tabelle 4-20. Eine Komplettremission lag vor, sobald alle der festgelegten Kriterien erstmals erfüllt waren. Eine CRi durfte frühestens 35 Tage nach der letzten Induktion festgestellt werden. Bei Patienten, die für eine Konsolidierung geeignet waren, konnte der erste Tag der Konsolidierung als Zeitpunkt des CRi eingegeben werden. Diese musste innerhalb von 75 Tagen eingeleitet

werden. Der Datenschnitt vom 31.12.2015 ist dargestellt.
CR: Komplettremission (Complete remission), CRi: Komplettremission mit unvollständiger hämatologischer Erholung (Complete remission with incomplete recovery)., KI: Konfidenzintervall, L: Liter, OR: Odds-Ratio

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Komplettremission“ 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
CLRT0301-301	niedrig	nein	ja	nein	nein	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die fehlende Verblindung führt bei dem Endpunkt „Komplettremission“ nicht zu einer relevanten Verzerrung, da es sich um international gültige, objektive Kriterien handelt, die keiner Interpretation seitens der Endpunkterheber bedürfen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.3.2). Zudem wurden die hämatologischen Befunde zusätzlich durch einen unabhängigen Gutachter bewertet.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es wurden alle randomisierten Patienten in die Analyse eingeschlossen.

Um den Typ 1-Fehler der Endpunkte CR und CR+CRi auf einem Niveau von 0,025 zu kontrollieren, wurde ein hierarchisches Testmodell eingesetzt. Die Ansprechrate wurde im Rahmen einer prospektiv geplanten Zwischenanalyse nach Einschluss und Behandlung aller Patienten inklusive einer Erholungsphase durch ein unabhängiges Gremium bewertet. Die Studie durfte nur abgebrochen werden, sollte die 60-Tage-Mortalität in der CPX-351-Gruppe nicht tolerierbar hoch sein. Dies war nicht der Fall und die Studie wurde wie geplant fortgeführt. Eine solche Empfehlung hätte keinen Einfluss auf den Typ 1-Fehler (Alpha) gehabt, da die Nullhypothese dadurch nicht hätte verworfen werden können.

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Verzerrungsaspekte. Die Auswertungen zur Ansprechrate nach der Induktion und Konsolidierung werden nicht dargestellt, da die zur Konsolidierung erlaubte Stammzelltransplantation das Ergebnis beeinflussen könnte.

Der Endpunkt basiert auf Laborparametern und bei fehlender Surrogatvalidierung ist deren Patientenrelevanz unklar. Gemäß der deutschen AML-Leitlinie kommt bei Patienten, die eine Komplettremission erreichen, je nach individuellem Risikoprofil und Gesundheitszustand eine Stammzelltransplantation infrage. Daher wird der Endpunkt „Komplettremission“ aufgrund des besonderen Stellenwerts bei Therapieentscheidungen im vorliegenden Anwendungsgebiet ergänzend dargestellt.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Komplettremission“ wird als *niedrig* eingeschätzt.

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.

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Bewertungen der Prüfärzte und des unabhängigen Gutachters. Der unabhängige Gutachter stufte lediglich zwei der insgesamt 96 Komplettremissionen mit hämatologischer Erholung [29] auf Komplettremissionen ohne hämatologische Erholung (CRi) herab und vier der insgesamt 33 CRi-Fälle als therapierefraktär ein. Drei Fälle, die die Prüfärzte als CRi eingestuft hatten, bewertete der unabhängige Gutachter als CR (Quelle: Studienbericht Tabelle 8).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für den Endpunkt „Komplettremission“ nach der Induktionstherapie aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie)

Endpunkt	**CPX-351 n (%)**	**7+3-Chemo-therapie n/%**	**OR [95% KI]**	**p-Wert[a] einseitig (zweiseitig)**
ITT-Analyse	**n=153**	**n=156**		
Komplettremission mit vollständiger hämatologische Erholung [29]	57 (37,3)	40 (25,6)	1,69 [1,03, 2,78]	0,020 (0,040 zweiseitig)
Komplettremission mit und ohne vollständige hämatologische Erholung (CR + CRi)	73 (47,7)	52 (33,3)	1,77 [1,11, 2,81]	0,008 (0,016 zweiseitig)
Per-Protokoll-Analyse	**n=145**	**n=135**		
Komplettremission mit vollständiger hämatologische Erholung [29]	54 (37,2)	36 (26,7)	1,61 [0,96, 2,72]	0,037
Komplettremission mit und ohne vollständige hämatologische Erholung (CR + CRi)	69 (47,6)	47 (34,8)	1,64 [1,01, 2,67]	0,024

a: Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Alter (60-69 vs. 70-75 Jahre) und AML-Typ (therapiebedingte AML, MDS transformiert zu AML mit/ohne vorherige Therapie mit hypomethylierenden Substanzen, CMMoL transformiert zu AML, primäre AML mit MDS-Karyotyp).

AML: Akute myeloische Leukämie; CMMoL: Chronische myelomonozytäre Leukämie; CR: Komplettremission (complete response); CRi: Komplettremission ohne vollständige hämatologische Erholung (complete response with incomplete hematologic recovery); MDS: Myelodysplastiches Syndrom; ITT: Intention-to-treat, OR: Odds-Ratio

Quelle: Studienbericht Tabelle 9, Tabelle 14.2.1.3, Tabelle 14.2.1.3.1; Modul 2.7.3 Tabelle 9; SmPC

Der Anteil Patienten mit Komplettremission nach der Induktionstherapie bei vollständiger hämatologischer Erholung war in der CPX-351-Gruppe signifikant höher als in der 7+3-Chemotherapie-Gruppe. Die Ergebnisse waren in der ITT- und Per-Protokoll-Analyse vergleichbar und beide Auswertungen zeigten übereinstimmend einen statistisch gesicherten Vorteil zugunsten von CPX-351 verglichen mit der 7+3-Therapie (p=0,020 [p=0,040 zweiseitig] bzw. p=0,037). Die Gesamtzahl der Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten (CR + CRi), war nach Behandlung mit CPX-351 signifikant höher als nach konventioneller Chemotherapie. Die Ergebnisse der ITT-Analyse (OR 1,77 [95% KI 1,11, 2,81, p=0,008, p=0,016 zweiseitig) werden durch die Per-Protokoll-Auswertung (OR 1,64 [95% KI 1,01, 2,67], p=0,024) bestätigt.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine randomisierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.4.2 dargelegt, wird für die zugrundeliegende Studienpopulation von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Bei dem Endpunkt handelt es sich um einen objektiven Parameter und die Operationalisierung des Endpunkts entspricht den in Europa einschließlich Deutschland gültigen Kriterien. Daher sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

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

4.3.1.3.5 Stammzelltransplantation – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Endpunkt „Stammzelltransplantation“

Studie	Operationalisierung
CLTR0310-301	Patienten, die auf die Induktionstherapie angesprochen hatten, konnten sich einer Konsolidierungstherapie unterziehen. Anstelle oder nach der Konsolidierung mit den Prüfpräparaten war eine Stammzelltransplantation erlaubt. **Auswertungen:** Die Anzahl und der Prozentsatz der Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen hatten, werden dargestellt. Die Zahl der Patienten, die mit der Konditionierung zur Stammzelltransplantation begonnen hatten, wurde durch die Zahl der Patienten dividiert, die sich mindestens einem Induktionszyklus unterzogen hatten. Zur Untersuchung des Behandlungseffekts wurde ein stratifizierter, einseitiger Mantel-Haenszel-Test eingesetzt. Dargestellt werden die ITT- und Per-Protokoll-Analysen. Zusätzlich werden die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Erfolg bzw. Versagen der Induktionstherapie berichtet. Diese Analyse war prospektiv geplant. Der Datenschnitt vom 31.12.2015 ist dargestellt.
ITT: Intention-to-treat	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Stammzelltransplantation“ 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
CLTR0310-301	niedrig	nein	ja nein: Analyse nach Remissionsstatus	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Es kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzuteilung die Prüfärzte bei ihrer Entscheidung beeinflusst hat, ob eine Stammzelltransplantation einzuleiten ist oder nicht.

Das ITT-Prinzip wurde bei der Analyse der Gesamtzahl der Ereignisse adäquat umgesetzt. Bei den Auswertungen zur Häufigkeit nach Remissionsstatus wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat eingehalten. In der Analyse wurden Subpopulationen abhängig davon gebildet, ob die Patienten während der Studie eine Remission erreichten oder nicht. Daher ist die Randomisierung aufgehoben. Für diese Analysen wird das Verzerrungspotential als hoch eingestuft.

Das Gesamtüberleben wurde zusätzlich post-hoc bei denjenigen Patienten untersucht, die eine Stammzelltransplantation erhalten hatten (siehe Abbildung 7). Diese Analyse diente dazu, den Behandlungseffekt von CPX-351 als Teil eines therapeutischen Gesamtkonzepts näher zu charakterisieren. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass es sich um einen für die Patienten und Ärzte hoch relevanten Aspekt handeln dürfte, der therapieentscheidend sein könnte. Dies ist daher nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu interpretieren, zumal sich auch bei den anderen Endpunkten keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergeben. Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt „Stammzelltransplantation“ aufgrund des offenen Designs der Studie 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.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für den Endpunkt „Stammzelltransplantation“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie)

Endpunkt	**CPX-351 n (%)**	**7+3-Chemo-therapie n/%**	**OR [95% KI]**	**p-Wert einseitig (zweiseitig)**
ITT-Analyse	**n=153**	**n=156**		
Häufigkeit von Stammzelltransplantationen	52 (34,0)	39 (25,0)	1,54 [0,92, 2,56]	0,049[a] (0,097)[b]
Per-Protokoll-Analyse	**n=145**	**n=135**		
Stammzelltransplantation	51 (35,2)	35 (25,9)	1,50 [0,88, 2,56]	0,066[b]
ITT-Sensitivitätsanalyse	**n=153**	**n=156**		
Komplettremissionen gesamt	57 (37,3)	40 (25,6)	1,72 [1,23, 2,41]	(0,136)[c]
• Stammzelltransplantation nach Komplettremission	30 (52,6)	19 (47,5)	1,76 [0,94, 3,28]	(0,12)[c]
• Keine Stammzelltransplantation nach Komplettremission	27 (47,4)	21 (52,5)	1,38 [0,74, 2,56]	(0,434)[c]
Komplettremission mit unvollständiger Erholung gesamt	16 (10,5)	12 (7,7)	1,40 [0,64, 3,07]	(0,554)[c]
• Stammzelltransplantation nach Komplettremission mit unvollständiger Erholung	10 (62,5)	5 (41,7)	2,11 [0,71, 6,33]	(0,29)[c]
• Keine Stammzelltransplantation nach Komplettremission mit unvollständiger Erholung	6 (37,5)	7 (58,3)	0,67 [0,29, 2,65]	(0,783)[c]
Keine Komplettremission, gesamt[b]	80 (52,3)	104 (66,7)	0,55 [0,87, 0,35]	(0,004)[c]
• Stammzelltransplantation ohne Komplettremission (<CRi)b	12 (15,0)	15 (14,4)	0,80 [0,36, 1,77]	(0,551)[c]
• Keine Stammzelltransplantation ohne Komplettremission (<CRi)b	68 (85,0)	89 (85,6)	0,60 [0,39, 0,95]	(0,012)[c]
Per-Protokoll-Sensitivitätsanalyse	**n=145**	**n=135**		
Komplettremissionen gesamt	54 (37,2)	36 (26,7)	1,63 [0,98, 2,72]	(0,007)[c]
• Stammzelltransplantation nach Komplettremission	30 (55,6)	17 (47,2)	1,81 [0,95, 3,46]	(0,025)[c]
• Keine Stammzelltransplantation nach Komplettremission	24 (44,4)	19 (52,8)	1,21 [0,63, 2,32]	(0,321)[c]
Komplettremission mit unvollständiger Erholung gesamt	15 (10,3)	11 (8,1)	1,30 [0,58, 2,94]	(0,410)[c]
• Stammzelltransplantation nach Komplettremission mit	9 (60,0)	4 (36,4)	2,17 [0,65, 7,21]	(0,158)[c]

Endpunkt	CPX-351 n (%)	7+3-Chemo-therapie n/%	OR [95% KI]	p-Wert einseitig (zweiseitig)
unvollständiger Erholung				
• Keine Stammzelltransplantation nach Komplettremission mit unvollständiger Erholung	6 (40,0)	7 (63,6)	0,78 [0,35, 1,75]	(1)[c]
Keine Komplettremission, gesamt[b]	76 (52,4)	88 (65,2)	0,59 [0,36, 0,95]	(0,469)[c]
• Stammzelltransplantation ohne Komplettremission (<CRi)b	12 (15,8)	14 (15,9)	0,78 [0,35, 1,75]	(0,840)[c]
• Keine Stammzelltransplantation ohne Komplettremission (<CRi)b	64 (84,2)	74 (84,1)	0,65 [0,41, 1,04]	(0,552)[c]

a: Einseitiger Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Alter (60-69 vs. 70-75 Jahre) und AML-Typ (therapiebedingte AML, MDS transformiert zu AML mit/ohne vorherige Therapie mit hypomethylierenden Substanzen, CMMoL transformiert zu AML, primäre AML mit MDS-Karyotyp).

b: Mit der zweiseitigen Signifikanztestung wurde einer Auflage der EMA entsprochen. c: OR nicht stratifiziert nach Alter und AML-Typ.

c: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher Exact Test.
AML: Akute myeloische Leukämie; CMMoL: Chronische myelomonozytäre Leukämie; CR: Komplettremission (complete response); CRi: Komplettremission ohne vollständige hämatologische Erholung (complete response with incomplete hematologic recovery); MDS: Myelodysplastiches Syndrom; ITT: Intention-to-treat, OR: Odds-Ratio

Quelle: Studienbericht Tabelle 11, Tabelle 14.2.1.3, Tabelle 14.2.1.3.1, Tabelle 14.2.2.5.2.1, Tabelle 14.2.2.5.2; Modul 2.7.3: Tabelle 11

Etwa 10% mehr Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe waren nach der Induktionstherapie in der Lage, sich einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation zu unterziehen (34,0% vs. 25,0%, OR 1,54 [95% KI 0,92, 2,56], p=0,049, ITT). Der einseitige Test ist signifikant, bei zweiseitiger Testung erreicht der Behandlungseffekt nicht das Signifikanzniveau (p=0,097). Die Per-Protokoll-Analyse bestätigt das Ergebnis der ITT-Auswertung. Der Unterschied zugunsten von CPX-351 war im Vergleich zur 7+3-Standardtherapie ebenfalls nicht signifikant (p=0,066, einseitig). Allerdings überlebten Patienten mit Stammzelltransplantationen der CPX-351-Gruppe deutlich länger als diejenigen der 7+3-Chemotherapie-Gruppe. Während der Median des Überlebens zum Zeitpunkt des Datenschnitts in der CPX-351-Gruppe noch nicht erreicht war, betrug das mediane Überleben in der 7+3-Gruppe 10,25 Monate (Abbildung 7).

Der Anteil Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation nach Komplettremission unterzogen, war bei den mit CPX-351 behandelten Patienten nummerisch höher als in der Kontrollgruppe (54,8% vs. 46,2%, ITT). Bei 12 (15,8%) und 14 Patienten (15,9%) der CPX-351- bzw. Kontrollgruppe wurde eine Stammzelltransplantation eingeleitet, obwohl die Patienten keine Komplettremission erreicht hatten. Der Großteil der SZT wurde also bei Patienten mit Remission durchgeführt, nur bei wenigen Patienten wurde die SZT als Salvage-

Therapie (ohne vollständige Remission) eingesetzt. Der Anteil war in beiden Gruppen vergleichbar.

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine randomisierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 und 4.4.2 dargelegt, wird für die zugrundeliegende Studienpopulation und den Endpunkt Transplantationsrate von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

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

4.3.1.3.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung

– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

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

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

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“

Studie	Operationalisierung
CLTR0310-301	Ein unerwünschtes Ereignis (UE) war definiert als jedes nachteilige oder nicht beabsichtigte Zeichen (einschließlich Laborergebnisse), Symptom oder eine Krankheit in zeitlichem Zusammenhang mit der Studienmedikation. Es war unabhängig von dem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation. Eine Vorerkrankung, die sich verschlechterte oder nach Studienbeginn gehäuft auftrat, galt ebenfalls als UE. Unerwünschte Ereignisse konnten vom Prüfarzt erfragt und durch den Patienten selbst spontan berichtet oder anhand von Untersuchungen, wie Labormessungen nach definierten Kriterien, festgestellt werden. Vitalzeichen, Körpergewicht und die körperliche Verfassung des Patienten wurden regelmäßig überwacht. Unerwünschte Ereignisse wurden nach MedDRA kodiert und deren Schweregrad gemäß CTCAE Version 3 durch die Prüfärzte bewertet. Die erste und zweite Version des Protokolls enthielten Ausnahmeregelungen, unter denen bestimmte Hospitalisierungen nicht als SUE zu berichten waren (z.B. durch ein Fortschreiten der AML bedingt). Ab Version 2.3 des Studienprotokolls vom 04.11.2013 waren alle Krankenhauseinweisungen, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, als SUE zu dokumentieren. Mit dieser Änderung wurde einer Auflage der FDA entsprochen. Die Daten zur Sicherheit wurden während der Studie regelmäßig durch ein unabhängiges Datenkontrollgremium überwacht. Die Mitglieder des Gremiums waren an der Studie nicht direkt beteiligt. Die Induktionssterblichkeit wurde an Tag 30 und 60 prospektiv erfasst. Protokollgemäß fand eine Zwischenauswertung statt, nachdem Daten zur Induktionsmortalität bei 75Patienten (37 pro Arm) vorlagen. Das unabhängige Datenkontrollgremium wertete diese Daten aus. Sollte die Sterblichkeit an Studientag 60 in einer der beiden Gruppen inakzeptabel hoch sein, konnte das Gremium empfehlen, die Studie vorzeitig zu beenden. Dies war allerdings nicht der Fall. Sollte die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) auf unter 50% absinken war dies als UE zu berichten und bei einem Abfall um mehr als 10% auf unter 50% als SUE. Die ECHO/ MUGA-Scans wurden zentral zur späteren Auswertung nach zuvor festgelegten Kriterien digitalisiert. **Auswertungen** Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten (CPX-351, Cytarabin oder Daunorubicin) und nur Patienten mit mindestens einer Verlaufskontrolle (nach Baseline) wurden in die Auswertungen eingeschlossen. Im Dossier werden folgende UEs dargestellt: • Gesamtinzidenz von UEs (lediglich zur ergänzenden Information) • Gesamtinzidenz von schweren UEs (Grad ≥3 sowie getrennt Grad 3, 4 und 5) • Gesamtinzidenz von SUEs • Frühe Sterblichkeit (Tag 1-60) • Tod bedingt durch UE • Gesamtinzidenz von UEs, die zum Studienabbruch führten • Inzidenz von UEs (Grad 1-5) getrennt nach SOK bei mindestens 5% der Patienten (zur Aufdeckung möglicher Trends) • Inzidenz von schweren UEs (Grad 3-5) getrennt nach SOK bei mindestens 5% der Patienten • Häufige schwere UEs (Grad 3-5) bei mindestens 5% der Patienten • Grad 5 UEs bei mindestens 1% der Patienten (SOK oder PT) • Häufige SUEs bei mindestens 1% der Patienten • Inzidenz von schweren UEs (Grad 3-5) nach Induktions- und Konsolidierungsphasen getrennt bei mind. 1% der Patienten (post hoc)

- *A priori* definierte UEs von besonderem Interesse (jeweils Grad ≥3):
  - Infektionen (Inzidenz gesamt und Grad 3-5): Bei der Analyse wurden alle Infektionen berücksichtigt, unabhängig davon, unter welcher SOK diese berichtet worden waren. Um möglichst alle infektionsbedingten oder mit einer Infektion in Zusammenhang stehenden UEs zu erfassen, wurden alle in der Studie berichteten UEs (MedDRA PTs) durch den Sponsor überprüft. Zusätzlich wird die Inzidenz von UEs innerhalb der zugehörigen SOK berichtet.
  - Blutungen: Bei der Analyse wurden alle Blutungsereignisse berücksichtigt, unabhängig davon, unter welcher SOK diese berichtet worden waren. Um möglichst alle blutungsbedingten oder mit einer Blutung in Zusammenhang stehenden UEs zu erfassen, wurden alle in der Studie berichteten UEs (MedDRA PTs) durch den Sponsor überprüft.
  - Kardiotoxizität; zusätzlich wird die Inzidenz von UEs innerhalb der zugehörigen SOK berichtet.
  - gastrointestinale Nebenwirkungen

Zusätzlich werden folgende SOKs/UEs dargestellt, die unter Behandlung mit Cytarabin und/oder Daunorubicin häufig bis sehr häufig auftreten oder besonders bedeutsam sind:

- Inzidenz von anaphylaktischen und Überempfindlichkeitsreaktionen
- Inzidenz von Leberversagen und Hepatitis
- Inzidenz von Gefäßerkrankungen
- Inzidenz von Augenerkrankungen
- Inzidenz von Erkrankungen des Nervensystems
- Inzidenz von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Surrogatendpunkte wie Laborparameter werden aufgrund der unklaren Patientenrelevanz in der Regel nicht dargestellt.

Aufgrund der besonderen Bedeutung hämatologischer Toxizität auch hinsichtlich der weiteren Therapieoptionen werden folgende UEs berichtet (jeweils Grad ≥3): Anämie, Leukopenie, Leukozytose, Lymphopenie, Panzytopenie, Thrombozytopenie. Zusätzlich wird die mediane Zeit bis zur hämatologischen Erholung (Leukozyten und Thrombozyten) ergänzend dargestellt. Diese war prospektiv als Endpunkt definiert.

Zur Untersuchung der hämatologischen Toxizität wurde der Hämoglobinwert, die Zahl der Leukozyten, Neutrophilen/Granulozyten und Thrombozyten sowie der Anteil Patienten, die eine Lymphopenie entwickelten, bestimmt. Der Schweregrad der Laborwertabweichungen wurde gemäß der NCI CTCAE-Kriterien (Version 3.0) bewertet.

Die Blutbilduntersuchungen wurden nur unter der Voraussetzung ausgewertet, dass mindestens die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten bekannt war (SAP-Addendum vom 08.02.2016). Waren die Laborwerte nicht nach CTCAE klassifizierbar, wurde die Änderung vom Ausgangswert berichtet.

Untersuchungszeitpunkte und Nachbeobachtung

Ausgenommen schwerwiegende UEs (SUEs), wurden alle UEs ab dem Zeitpunkt der ersten Infusion bis zum Ende der Behandlung erfasst. SUEs wurden ab Beginn der ersten Infusion bis 30 Tage nach Abschluss der protokollgemäßen Behandlung berichtet. UEs, die nach mehr als 30 Tagen noch nicht abgeklungen waren oder sich nicht gebessert hatten, wurden nicht weiter nachverfolgt. UEs, die nach Beginn einer Stammzelltransplantation oder einer anderen nicht protokollgemäßen Konsolidierung auftraten, wurden nicht berichtet. Patienten ohne hämatologische Erholung wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem ein Wert vorlag.

Kardiotoxizität:

Zu folgenden Zeitpunkten waren ECHO-Untersuchungen oder MUGA-Scans vorgesehen:

- Vor Behandlungsbeginn
- Nach der letzten Induktion:
  - Patienten, die auf die Induktion angesprochen hatten: 30-45 Tage nach Beginn der

letzten Induktion oder vor der Konsolidierung (der jeweils spätere Zeitpunkt)

- Patienten, die nicht auf die Therapie angesprochen hatten: Vor Beginn einer Salvage-Therapie oder innerhalb von 30-45 Tagen nach Beginn der letzten Induktion, wenn keine Salvage-Therapie verabreicht wurde

- Vor jeder Daunorubicin-Behandlung, wenn die Daunorubicin-Äquivalentdosis von 500 mg/m^2 überschritten war (einschließlich der Prüfpräparate)
- Tag 150 oder Tag 45 nach der letzten Behandlung (der jeweils spätere Zeitpunkt); bei allen Patienten obligate Untersuchung an Tag 150 (±10 Tage) nach der Randomisierung.
- Nachbeobachtung: Alle drei Monate bis zur Normalisierung oder längstens ein Jahr bei allen Patienten, deren LVEF sich um mehr als 10% auf unter 50% verschlechtert hatte.

Hämatologie:

Die Hämoglobinwerte, Zahl der Leukozyten und Thrombozyten sowie ein Differentialblutbild wurden innerhalb eines Tages vor der Randomisierung, an Studientag 1, 3, 5, 7, 10±1, 14±2 und anschließend wöchentlich (±2 Tage) bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse erhoben, je nachdem, welches Ereignis zuletzt eintrat: Tag 42, hämatologische Erholung im peripheren Blut oder Beendigung der Behandlung. Während der Nachbeobachtungsphase wurden diese Werte einmal monatlich über ein Jahr seit der Randomisierung bestimmt, oder oderbis Einleitung einer neuen Therapie und/oder Auftreten eines Rezidivs bestimmt.Der Datenschnitt vom 31.12.2015 ist dargestellt.

AML: Akute myeloische Leukämie, CTCAE: Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria), ECHO: Echokardiographie, FDA: Food and Drug Administration, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities), NCI: National Institute of Cancer, MUGA: Radionuklid-Ventrikulographie (Multigated aquisition), SAP: Statistischer Analyseplan, SOK: Systemorganklasse, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, UE: Unerwünschtes Ereignis,

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ 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
CLTR0310-301	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential der Studie wurde als niedrig eingeschätzt. Aufgrund der subjektiven Komponente kann die fehlende Verblindung der Studie zu einer Unter- oder Überschätzung

des jeweiligen Risikos führen. Nicht schwere oder nicht schwerwiegende UE werden aufgrund der fehlenden Verblindung als potentiell hoch verzerrt eingestuft. Für UE Grad ≥3 und SUE liegen demgegenüber klar definierte Kriterien vor, die eine objektive Bewertung erlauben. Daher führt das offene Design der Studie bei diesen Endpunkten nicht *per se* zu einer relevanten Verzerrung. Nicht schwere oder nicht schwerwiegende UEs werden bei dieser sehr schwerwiegenden Erkrankung und „harten" Wirksamkeitsendpunkten nicht zur Bewertung herangezogen.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Die UEs wurden entsprechend MedDRA kodiert und der Schweregrad entsprechend CTCAE durch die Prüfärzte bewertet.

Bei der Analyse der Daten zur Sicherheit/Verträglichkeit wurden alle randomisierten Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten hatten („as-treated"). Dies entspricht dem Standardvorgehen bei Verträglichkeits-/Sicherheitsanalysen und wird als adäquat bewertet. Eine ITT-Analyse würde dem Ziel einer Sicherheitsanalyse widersprechen. Fünf Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (3,2%) wurden protokollgemäß aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Studienmedikation nicht erhalten hatten.

Die mediane Behandlungsdauer betrug in der CPX-351-Gruppe 19 Tage und in der 7+3-Chemotherapie-Gruppe 10 Tage.Die mediane Gesamtdauer der Therapie belief sich auf 62 Tage bzw. 41 Tage. Somit ergeben sich zwischen den Gruppen nur vergleichsweise geringe Unterschiede der Beobachtungszeiten. Dennoch kann die unterschiedliche Dauer der Therapie, die sich durch die höhere Wirksamkeit von CPX-351 ergibt, weil mehr Patienten unter CPX-351 eine Konsolidierung erhalten haben, einen Einfluss auf die Inzidenz von UEs haben [14].

Der Prozentsatz der Patienten, die sich der ersten Induktion (100% in beiden Gruppen) und zweiten Induktion (31% CPX-351 vs. 34% 7+3-Chemotherapie) unterzogen, unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht nennenswert. Der Anteil an Patienten, die eine erste (n=49, 32% vs. n=32, 21%) und zweite Konsolidierung (n=23, 15% vs. n=12, 7.9%) erhalten hatten, war in der CPX-351-Gruppe jedoch höher als in der Kontrollgruppe (Studienbericht: Tabelle 13). Nur Patienten, die auf die Induktion angesprochen hatten, und deren Blutbild sich nach der zytotoxischen Chemotherapie hinreichend stabilisiert hatte, waren für die Konsolidierung geeignet. Dies kann die Ergebnisse zuungunsten derjenigen Intervention verzerren, die wirksamer und/oder besser verträglich ist und infolgedessen eine intensivere Therapie erlaubt. Um diesen Aspekt näher zu untersuchen, wurden die Ergebnisse zu den UEs post-hoc getrennt nach Induktions- und Konsolidierungsphase ausgewertet.

Eine mögliche Verzerrung könnte sich aus der Tatsache ergeben, dass bei etwa der Hälfte der Patienten der CPX-351-Gruppe und nur bei wenigen Patienten der Kontrollgruppe die Konsolidierung ambulant verabreicht wurde. Dies könnte bei den Patienten der CPX-351-Gruppe dazu geführt haben, dass einige der zwischen den Visiten aufgetretenen UEs von den Patienten nicht berichtet oder nicht dokumentiert wurden. Die Patienten wurden in der Studie

während und nach Behandlung allerdings engmaschig überwacht (Tag 1, 3, 5, 7, 10 und 14 und danach wöchentlich während des Beobachtungszeitraums). Zudem werden in dem vorliegenden Dossier nur schwere und schwerwiegende patientenrelevante UEs berücksichtigt werden, die für die Patienten belastend sind, und die in der Regel nicht kurzfristig abklingen dürften (d.h., zwischen den protokollgemäßen Visiten). Daher ist dieser Prozentsatz erwartungsgemäß niedrig und eine relevante Verzerrung der Ergebnisse wird nicht angenommen. Die ambulante Behandlung hat nicht zu mehr UE – Ereignissen geführt.

Unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Laboranalysen sind als Surrogatendpunkte nicht *per se* patientenrelevant. Dennoch ist mindestens bei potentiell lebensbedrohlichen, Grad 4 - Ereignissen, die eine sofortige Intervention erforderlich machen, von einer Patientenrelevanz auszugehen. Auch das IQWiG (Allgemeine Methoden Version 5.0 vom 10.07.2017) stuft UEs als relevant ein, die von erhöhter Mortalität begleitet sind [17]. Bei diesen Endpunkten stellen fehlende Werte ohne angemessene Imputation eine mögliche Verzerrungsquelle dar. Allerdings lagen bei der Mehrzahl der Patienten Verlaufskontrollen vor.

Nach Maßgabe der FDA waren alle Hospitalisierungen als SUE zu berichten. Dies kann zu einer Überschätzung des Risikos führen, da bei dieser Operationalisierung beispielsweise auch eine AML-bedingte Einweisung als SUE gilt.

Es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird als *hoch* eingestuft, weil die UE – Rate von anderen Ereignissen abhängen könnte (z.B. CR). Durch die Betrachtung aller Hospitalisierungen als SUE besteht ebenfalls das Risiko einer möglichen Verzerrung. Ebenso stellen die ambulanten Behandlungen ein Verzerrungspotenzial dar.

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.

Wie bereits oben angemerkt, unterscheidet sich die Behandlungsdauer und damit einhergehend der Beobachtungszeitraum zwischen den Gruppen. Die Patienten der CPX-351-Gruppe erhielten häufiger die Konsolidierungstherapie als die Patienten, die der 7+3-Chemotherapie-Gruppe zugeteilt waren. Insgesamt begannen 32% der Patienten der CPX-351-Gruppe und 21% der Patienten der 7+3-Gruppe den ersten Konsolidierungszyklus und 15% bzw. 7,9% der Patienten den zweiten Konsolidierungszyklus (Studienbericht: Tabelle 14.3.8.1). Die Patienten der CPX-351-Gruppe wurden durchschnittlich 8 Tage länger behandelt als die Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (Median 19 Tage vs. 10 Tage; Studienbericht: Tabelle 14.3.8.2). Die gesamte Behandlungsphase ausgedrückt in Tagen war

in der CPX-351-Gruppe durchschnittlich 20 Tage länger als in der Kontrollgruppe (Median 62 Tage vs. 41 Tage; Studienbericht: Tabelle 14.3.8.2). Die mediane Rate der UEs pro Patientenjahr lag somit unter CPX-351 bei 75,68 und unter Standardtherapie bei 87,22 [14]. Bezogen auf die Behandlungsdauer traten also weniger Ereignisse unter CPX-351 als unter 7+3 auf.

Die mittlere kumulative Dosis (± SD) von CPX-351 betrug 823,2±262,52 Einheiten/m^2 (entsprechend 362,2 mg/m^2 Daunorubicin und 823,2 mg/m^2 Cytarabin) und im Kontrollarm erhielten die Patienten kumulativ im Median 447mg/m^2 Daunorubicin und 1743mg/m^2 Cytarabin (Studienbericht: Tabelle 14.3.8.1).

Insgesamt zeigen sich bei den häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignissen (PT) keine relevanten Unterschiede zwischen CPX-351 und der 7+3 Standardtherapie (Abbildung 11).

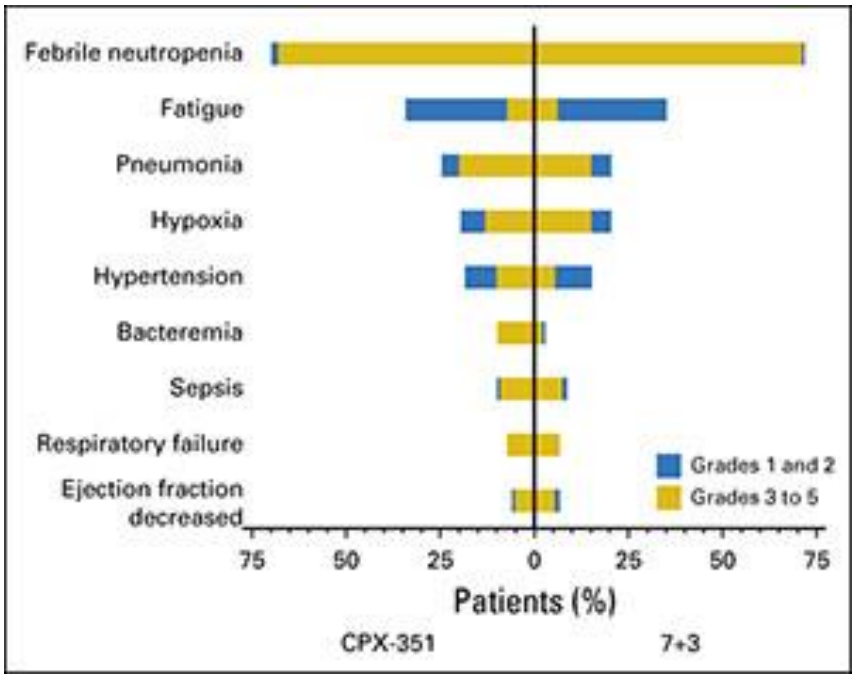

Abbildung 11: Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse (UEs).
Der prozentuale Anteil der Patienten mit Grad 1 und 2 und Grad 3 bis 5 UEs wird für alle UEs angezeigt, die in über 5 % der Patienten in einer der beiden Gruppen als Grad 3-5 UE auftreten. 7+3, Standard-Cytarabin plus Daunorubicin-Chemotherapie versus CPX-351. Abbildung aus Lancet et al 2018 [14].

Inzidenz UEs gesamt, schwere UEs (Grad ≥3), SUEs, UEs, die zum Studienabbruch führen, und frühe Sterblichkeit

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz UEs gesamt, schwere UEs (Grad ≥3), SUEs, UEs, die zum Studienabbruch führten, und frühe Sterblichkeit

Studie CLTR0310-301	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit UE	153 (100)	151 (100)	RR 1 [0,97, 1,03] 1
Patienten mit schweren UEs (Grad 3-5)	141 (92)	137 (91)	RR 1,02 [0,94, 1,1] 0,687
Grad 3	85 (56)	92 (61)	RR 0,91 [0,75, 1,11] 0,355
Grad 4	25 (16)	16 (11)	RR 1,54 [0,86, 2,77] 0,179
Grad 5 (Tod)	31 (20)	29 (19)	RR 1,06 [0,67, 1,66] 0,886
Patienten mit SUE	90 (59)	65 (43)	RR 1,37 [1,09, 1,72] 1/RR 0,73 [0,58, 0,92] *0,008*
Patienten mit UEs, die zum Studienabbruch führen	3 (2,0)	2 (1,3)	RR 1,48 [0,25, 8,74] 1
Tod innerhalb von 1-60 Tagen	21 (13,7)	32 (21,2)	RR 0,64 [0,39, 1,07] 0,097
Tod innerhalb von 1-60 Tagen in Zusammenhang mit UE	13 (8,5)	12 (7,9)	RR 1,07 [0,50, 2,27] 1
Tod während der Behandlung	12 (7,8)	17 (11,3)	RR 0,7 [0,35, 1,41] 0,335
Tod gesamt	106 (69,3)	128 (84,8)	RR 0,82 [0,72, 0,93] 1/RR 1,22 [1,08, 1,4] **0,002**

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Kursiv=Nachteil von CPX-351, Fett=Vorteil von CPX-351
KI: Konfidenzintervall, SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, RR: Relatives Risiko, UE: Unerwünschtes Ereignis

Quelle: Studienbericht Tabelle 16, Tabelle 14.3.1.1, Tabelle 14.3.3.1, Tabelle 14.3.3.2, Tabelle 14.3.3.3, Tabelle 14.3.1.4

Alle Patienten entwickelten mindestens ein UE und mehr als 90% der Patienten beider Behandlungsgruppen mindestens ein schweres UE (Grad 3-5). Schwerwiegende UEs traten

unter Therapie mit CPX-351 signifikant häufiger auf als unter der 7+3-Chemotherapie (59% vs. 43%; RR 1,37 [1,09, 1,72] p=0,008), wobei dieser Endpunkt als potenziell verzerrt angesehen wird, da auch verlängerte Krankenhausaufenthalte als SUE angegeben werden. Aufgrund der zielgerichteten/bevorzugten Wirkung von CPX-351 im Knochenmark, war die Erholungsphase nach Myelosuppression in der ITT-Population im Median 9 Tage länger bei den Neutrophilen und 5 Tage länger bei den Thrombozyten unter CPX-351 im Vergleich zu 7+3 (CSR Table 12). Gleichzeitig war die Behandlungsphase unter CPX-351 aufgrund der besseren Wirksamkeit im Median um 21 Tage länger als unter 7+3, so dass eine größere Chance für das Auftreten unerwünschter Ereignisse bestand (CSR Table 13). Da die Studie nur in Einzelfällen aufgrund eines UEs abgebrochen werden musste (gesamt n=5, 1,6%), erscheinen die schweren und schwerwiegenden UEs kontrollierbar. Nur drei Patienten der CPX-351-Gruppe (2,0%) und zwei Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (1.3%) brachen die Behandlung aufgrund eines UEs ab. Die Gründe für den Abbruch waren Herzinsuffizienz, Kardiomyopathie und akutes Nierenversagen bei jeweils einem Patienten der CPX-351-Gruppe und reduzierte Auswurffraktion bei zwei Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (Studienbericht: Tabelle 14.3.1.9). Die Mortalitätsrate war in der CPX-351-Gruppe etwa 15% signifikant niedriger als in der 7+3-Gruppe (69,3% vs. 84,8%; RR 0,82 [0,72, 0,93], p=0,002). Innerhalb von 60 Tagen nach Beginn der Behandlung verstarben weniger Patienten der CPX-351-Gruppe als der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (13,7% vs. 21,1%), der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Der Anteil Patienten, die bedingt durch ein UE verstarben (Grad 5 UE), war in den Gruppen annähernd identisch (20% vs. 19%). Der Mehrzahl der Todesfälle lag ein Fortschreiten der Leukämie zugrunde (n=65/106, 61,3% CPX-351, n=67/128, 52,3% 7+3-Chemotherapie bezogen auf die Gesamtzahl der Todesfälle; Studienbericht: Tabelle 14.3.3.2).

Inzidenz von UEs (Grad 1-5) nach SOK

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von UEs (Grad 1-5) nach SOK (mindestens 5% der Patienten pro SOK in einer der Gruppen)

Studie CLTR0310-301 **SOK**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert [a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	111 (73)	108 (72)	RR 1,02 [0,88, 1,17] 0,899
Herzerkrankungen	63 (41)	61 (40)	RR 1,02 [0,78, 1,34] 0,908
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	10 (6.5)	6 (4.0)	RR 1,65 [0,61, 4,42] 0,442
Augenerkrankungen	41 (27)	27 (18)	RR 1,5 [0,97, 2,31] 0,074
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	140 (92)	144 (95)	RR 0,96 [0,9, 1,03] 0,247
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136 (89)	136 (90)	RR 0,99 [0,91, 1,07] 0,852
Leber- und Gallenerkrankungen	11 (7.2)	7 (4.6)	RR 1,55 [0,62, 3,9] 0,467
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	112 (73)	103 (68)	RR 1,07 [0,93, 1,25] 0,378
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	64 (42)	51 (34)	RR 1,24 [0,93, 1,66] 0,157
Untersuchungen	39 (25)	43 (28)	RR 0,9 [0,62, 1,3] 0,61
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (48)	77 (51)	RR 0,94 [0,74, 1,18] 0,646
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	75 (49)	68 (45)	RR 1,09 [0,86, 1,39] 0,493
Erkrankungen des Nervensystems	102 (67)	84 (56)	RR 1,2 [1, 1,44] 0,06
Psychiatrische Erkrankungen	80 (52)	81 (54)	RR 0,98 [0,79, 1,21] 0,819
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48 (31)	49 (32)	RR 0,97 [0,7, 1,35] 0,902
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und	9 (5.9)	9 (6.0)	RR 0,99 [0,40, 2,42

Studie CLTR0310-301 **SOK**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert [a]**
der Brustdruese			1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	126 (82)	113 (75)	RR 1,10 [0,98, 1,24] 0,123
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	124 (81)	97 (64)	1,26 [1,1, 1,45] 1/RR 0,79 [0,69, 0,91] 0,001
Gefäßerkrankungen	79 (52)	70 (46)	RR 1,11 [0,89, 1,40] 0,362

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test.
KI: Konfidenzintervall, RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse
Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2

Die Ergebnisse wurden lediglich ergänzend dargestellt (zur Aufdeckung möglicher Trends) und nicht zur Bewertung des Zusatznutzens oder Schadens von CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie herangezogen. Da der Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UEs wie z.B. Laborparameter umfasst, ist das Ergebnis nicht unmittelbar interpretierbar.

Ausgenommen Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes, zeigen sich hinsichtlich der Zahl der Patienten mit UEs getrennt nach SOK keine signifikanten Unterschiede zwischen CPX-351 und der 7+3-Chemotherapie. Unter Behandlung mit CPX-351 war der Anteil Patienten mit mindestens einem UE der Haut oder des Unterhautzell-gewebes signifikant höher als in der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (81% vs. 64%, RR 1,26 [95% KI 1,1, 1,45], p=0,001). Dabei handelt es aber im wesentlichen UEs von Grad 1 und 2, die in einer Häufigkeit von 110 bzw. 89 auftreten (s. Tabelle 4-33).

Inzidenz schwerer UEs (Grad 3-5) nach SOK

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz schwerer UEs (Grad 3-5) nach SOK (mindestens 5% der Patienten pro SOK in einer der Gruppen)

Studie CLTR0310-301 **SOK**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI[a]** **p-Wert[a]**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105 (69)	108 (72)	RR 0,96 [0,83, 1,11] 0,618
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (55)	77 (51)	RR 1,08 [0,87, 1,33] 0,566
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	38 (25)	42 (28)	RR 0,89 [0,61, 1,30] 0,603
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (22)	36 (24)	RR 0,91 [0,6, 1,37] 0,682
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	23 (15)	25 (17)	RR 0,91[0,54, 1,53] 0,755
Untersuchungen	24 (16)	20 (13)	RR 1,19 [0,68, 2,05] 0,626
Gefäßerkrankungen	28 (18)	16 (11)	RR 1,73 [0,98, 3,06] 0,072
Herzerkrankungen	17 (11)	21 (14)	RR 0,8 [0,44, 1,45] 0,492
Erkrankungen des Nervensystems	18 (12)	13 (8.6)	RR 1,37 [0,7, 2,7] 0,449
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (9.2)	8 (5.3)	RR 1,73 [0,75, 4] 0,268
Psychiatrische Erkrankungen	8 (5.2)	13 (8.6)	RR 0,61 [0,23, 1,42] 0,267
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5.2)	9 (6.0)	RR 0,88 [0,35, 2,21] 0,808
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (5.2)	8 (5.3)	RR 0,99 [0,38, 2,56] 1
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (5.9)	7 (4.6)	RR 1,23 [0,49, 3,32] 0,798

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test.
KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko
Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.6.1

Die mit Abstand meisten schweren UEs (Grad 3-5) wurden erwartungsgemäß innerhalb der SOK „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ berichtet, und deren Inzidenz war in beiden Gruppen vergleichbar. Das Nebenwirkungsprofil von CPX-351 und der 7+3-Chemotherapie ist auf Basis der am häufigsten berichteten SOKs vergleichbar und die Unterschiede zwischen den Gruppen sind in keinem Fall signifikant. Nummerische Unterschiede (>3% zwischen den Gruppen) zu Ungunsten von CPX-351 zeigen sich bei den SOKs „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (55% vs. 51%), „Gefäßerkrankungen“ (18% vs. 11%), „Erkrankungen des Nervensystems“ (12% vs. 8.6%) und „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ (9,2% vs. 5,3%), während psychiatrische Erkrankungen häufiger unter der 7+3-Chemotherapie als CPX-351 auftraten (5,2% vs. 8,6%).

Inzidenz häufig auftretender schwerer UEs (Grad 3-5; bei mindestens 5% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen) nach PT

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Häufige schwere UEs (Grad 3-5) nach PT bei mindestens 5% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen

Studie CLTR0310-301 MedDRA PT	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Gesamt	141 (92)	137 (91)	RR 1,02 [0,94, 1,1] 0,687
Febrile Neutropenie	104 (68)	107 (71)	RR 0,96 [0,83, 1,12] 0,62
Pneumonie	30 (20)	22 (15)	RR 1,35 [0,81, 2,23] 0,287
Hypoxie	20 (13)	23 (15)	RR 0,86 [0,49, 1,5] 0,624
Hypertonie	16 (10)	8 (5,3)	RR 1,97 [0,87, 4,48] 0,135
Sepsis	14 (9,2)	11 (7,3)	RR 1,26 [0,59, 2,68] 0,677
Respiratorische Insuffizienz	11 (7,2)	10 (6,6)	RR 1,09 [0,48, 2,48] 1
Ermüdung (Fatigue)	11 (7,2)	9 (6,0)	RR 1,21 [0,52, 2,83] 0,818
Bakteriämie	15 (9,8)	3 (2,0)	RR 4,94 [1,46, 16,71] 1/RR 0,20 [0,06, 0,69] *0,006*
Hypotonie	9 (5,9)	1 (0,7)	RR 8,88 [1,14, 69,27] 1/RR 0,11 [0,02, 0,88] *0,02*
Auswurffraktion verkleinert	8 (5,2)	8 (5,3)	RR 0,99 [0,38, 2,56] 1
Lungenödem	4 (2,6)	8 (5,3)	RR 0,49 [0,15, 1,61] 0,255
Diarrhoe	2 (1,3)	8 (5,3)	RR 0,25 [0,05, 1,14] 0,06
Delirium	3 (2,0)	8 (5,3)	RR 0,37 [0,10, 1,37] 0,137
a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Kursiv=Nachteil von CPX-351, Fett=Vorteil von CPX-351			

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittel-zulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); PT: Bevorzugter Term (Preferred term); RR: Relatives Risiko Quelle: Studienbericht Tabelle 15			

Febrile Neutropenie war das mit Abstand häufigste schwere UE und trat bei etwa 70% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf. Die Inzidenz anderer häufiger Grad 3-5 UEs unterschied sich von wenigen Ausnahmen abgesehen im Gruppenvergleich nicht signifikant. Bakteriämie (RR 4,94 [95% KI 1,46, 16,71], p=0,006) und Hypotonie (RR 8,88 [95% KI 1,14, 69,27], p=0,02) traten unter CPX-351 signifikant häufiger auf als unter der 7+3-Chemotherapie.

Auf der SOK Ebene zeigten sich keine signifikanten Unterschieden bei Infektionen und Parasitären Erkrankungen sowie Vaskulären Erkrankungen. Im Falle der Bakteriämie lassen sich die Unterschiede bei den Preferred Terms daraus erklären, dass in der Kontrollgruppe häufiger die nach Erregern spezifizierten Bakteriämien kodiert worden sind, so dass hier nur ein vermeintlicher Unterschied zwischen CPX-351 und 7+3 existiert. Insgesamt treten Bakteriämien in beiden Gruppe vergleichbar häufig auf. Bakteriämien traten in 13/15 Fällen bei CPX-351 als UE Grad 3 auf und können insofern als beherrschbar eingestuft werden.

Hypotonie trat unter CPX-351 häufiger auf als unter 7+3, allerdings bei niedrigen absoluten Fallzahlen. Die Mehrzahl der Ereignisse waren UE Grad 3 Ereignisse (CPX-351: 7/9; 7+3: 1/1). Die Inzidenz der Grad 1 und 2 Ereignisse war unter 7+3 bei insgesamt kleinen Fallzahlen erhöht (Grad 1: CPX-351 11, 7+3 12; Grad 2: CPX-351 11, 7+3 17). Bei Betrachtung der Grad 3 Hypotonien bei mindestens 3% der Patienten in der kompletten Safetypopulation werden die niedrigen Fallzahlen nochmals verdeutlicht (CPX-351: 15, 7+3: 3) (Tabelle 13, Modul 2.7.4 Summary of Clinical Safety). Dies führt dazu, dass bei dieser größeren Population (CPX-351: 375, 7+3: 236) der Unterschied in Bezug auf die Hypotonien nicht mehr signifikant ist (RR 3,15 [95% KI 0,92, 10,73], p=0,0824).

Insgesamt lassen sich auf der Ebene der PT keine relevanten Unterschiede zwischen CPX-351 und der Kontrollgruppe erkennen.

Inzidenz von Grad 5 UEs

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Grad 5 UEs (Tod in Zusammenhang mit einem UE bei mindestens 1% der Patienten einer Gruppe pro SOK oder PT)

Studie CLTR0310-301 SOK/ MedDRA PT	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Gesamt	31 (20)	29 (19)	RR 1,06 [0,67, 1,67] 0,886
Herzerkrankungen	1 (0,7)	4 (2,6)	RR 0,25 [0,03, 2,18] 0,213
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (5,9)	10 (6,6)	RR 0,89 [0,37, 2,13] 0,817
Progression der Erkrankung	6 (3,9)	6 (4,0)	RR 0,99 [0,33, 2,99] 1
Multiorganversagen	2 (1,3)	4 (2,6)	RR 0,49 [0,09, 2,66] 0,446
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	10 (6,5)	4 (2,6)	RR 2,47 [0,79, 7,7] 0,17
Sepsis	7 (4,6%)	2 (1,3%)	RR 3,46 [0,73, 16,36] 0,173
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (2,0%)	3 (2,0)	RR 0,99 [0,20, 4,81] 1
Leukämie	0	2 (1,3)	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems	4 (2,6)	2 (1,3)	RR 1,97 [0,37, 10,62] 0,695
Blutung des Zentralnervensystems	2 (1,3)	0	n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,3)	5 (3,3)	RR 0,4 [0,08, 2,00] 0,281
Respiratorische Insuffizienz	1 (0,7)	3 (2,0)	RR 0,33 [0,04, 3,13] 0,37

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities); PT: Bevorzugter Term (Preferred term); RR: Relatives Risiko, SOK: Systemorganklasse

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT). Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.6

Die Anzahl der Todesfälle in Zusammenhang mit einem UE war in den Behandlungsgruppen nahezu identisch (20% CPX-351 vs. 19% 7+3-Chemotherapie). Jeweils sechs Patienten beider Gruppen und zwei Patienten der 7+3-Gruppe verstarben aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung bzw. Leukämie. Es erscheint daher unwahrscheinlich, dass das Ergebnis durch eine zwischen den Gruppen unterschiedliche progressionsbedingte Mortalität bedingt wird.

Hinsichtlich fataler UEs (PT) ergeben sich im Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede.

Inzidenz häufig auftretender schwerwiegender UEs (bei mindestens 2% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen) nach PT

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Häufige schwerwiegende UEs nach PT bei mindestens 2% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen

Studie CLTR0310-301 MedDRA PT	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
SUE Gesamt	90 (59)	65 (43)	RR 1,37 [1,09, 1,71] 1/RR 0,73 [0,58, 0,92] *0,008*
Febrile Neutropenie	12 (7,8)	8 (5,3)	RR 1,48 [0,62, 3,52] 0,489
Respiratorische Insuffizienz	11 (7,2)	8 (5,3)	RR 1,36 [0,56, 3,28] 0,637
Auswurffraktion verkleinert	9 (5,9)	9 (6,0)	RR 0,99 [0,40, 2,42] 1
Sepsis	12 (7,8)	5 (3,3)	RR 2,37 [0,86, 6,56] 0,132
Pneumonie	10 (6,5)	6 (4,0)	RR 1,65 [0,61, 4,41] 0,442
Progression der Erkrankung	6 (3,9)	6 (4,0)	RR 0,97 [0,33, 2,99] 1
Akute respiratorische Insuffizienz	6 (3,9)	3 (2,0)	RR 1,97 [0,50, 7,75] 0,501
Hypoxie	3 (2,0)	3 (2,0)	RR 0,99 [0,20, 4,81] 1
Multiorganversagen	2 (1,3)	4 (2,6)	RR 0,49 [0,09, 2,66] 0,446
Bakteriämie	4 (2,6)	0	n. b.
Zellulitis	3 (2,0)	1 (0,7)	RR 2,96 [0,31, 28,15] 0,623
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0	4 (2,6)	n. b.
Lungenödem	1 (0,7)	3 (2,0)	RR 0,33 [0,04, 3,13] 0,369
Syncope	4 (2,6)	0	n. b.
Blutung des Zentralnerven-	3 (2,0)	0	n. b.

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
systems			
Myokardinfarkt	3 (2,0)	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0. Kursiv=Nachteil von CPX-351, Fett=Vorteil von CPX-351

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung); n.b.: Nicht bestimmt, PT: Preferred term (bevorzugter Term); RR: Relatives Risiko

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.3.1

Hinsichtlich der Gesamtinzidenz von SUEs ergeben sich Hinweise auf einen geringen Schaden von CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie (RR 1,37 [95% KI 1,09, 1,71], 1/RR 0,73 [95% KI 0,92, 0,58], p=0,008). Auf der Ebene der Preferred Terms ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Schwerwiegende UEs sind im Wesentlichen zu erwarten, wenn sich eine Situation als lebensbedrohend oder tödlich zum Zeitpunkt des Ereignisses darstellt, oder wenn ein UE zu einem Krankenhausaufenthalt oder einer Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes führt. Der Endpunkt Inzidenz schwerwiegender UEs (SUEs) wird daher als potenziell verzerrt angesehen. Die mediane Länge des stationären Aufenthaltes war unter CPX-351 länger als bei der Kontrollgruppe (39 Tage vs. 37,5 Tage, Tabelle 4.4.5 Studienbericht). Die SUEs hingen insofern wahrscheinlich mit verlängerten stationären Aufenthalten zusammen. Aufgrund der zielgerichteten/bevorzugten Wirkung von CPX-351 im Knochenmark, war die Erholungsphase nach Myelosuppression in der ITT-Population im Median 9 Tage länger bei den Neutrophilen und 5 Tage länger bei den Thrombozyten unter CPX-351 im Vergleich zu 7+3 (CSR Table 12). Gleichzeitig war die Behandlungsphase unter CPX-351 aufgrund der besseren Wirksamkeit im Median um 21 Tage länger als unter 7+3, so dass eine größere Chance für das Auftreten unerwünschter Ereignisse bestand (CSR Table 13). Da die Studie nur in Einzelfällen aufgrund eines UEs abgebrochen werden musste (gesamt n=5, 1,6%), erscheinen die schweren und schwerwiegenden UEs kontrollierbar.

Bei jeweils sechs Patienten beider Gruppen wurden ein Fortschreiten der Erkrankung und bei zwei Patienten der 7+3-Gruppe Leukämie als SUE gemeldet. Ein Fortschreiten der Grunderkrankung kann daher den Unterschied zu Ungunsten von CPX-351 nicht allein erklären. Ein nummerischer Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zeigt sich hinsichtlich des SUEs „Sepsis", welche unter CPX-351 etwas häufiger auftrat als unter 7+3-Chemotherapie (7,8% vs. 3,3%). Der Unterschied zwischen den Gruppen war allerdings nicht

statistisch signifikant (RR 2,37, 95% KI 0,86, 6,56, p=0,132). Die übrigen Einzel-SUEs traten vergleichbar häufig oder nur bei einzelnen Patienten auf. Diese erlauben daher keine validen Aussagen zum Zusatznutzen oder Schaden von CPX-351 gegenüber der Vergleichstherapie.

Inzidenz von Infektionen (prädefiniertes UE von besonderem Interesse)

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Infektionen (UE von besonderem Interesse)

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: Grad 1-5	112 (73)	103 (68)	RR 1,07 [0,93, 1,24] 0,378
SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: Grad 3-5	84 (55)	77 (51)	RR 1,07 [0,87, 1,33] 0,566
SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: Grad 3	63 (41)	59 (39)	RR 1,05 [0,80, 1,39] 0,727
SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: Grad 4	11 (7,2)	14 (9,3)	RR 0,78 [0,36, 1,65] 0,538
SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: Grad 5 (Tod)	10 (6,5)	4 (2,6)	RR 2,47 [0,79, 7,7] 0,17
SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: SUE	38 (25)	26 (17)	RR 1,44 [0,93, 2,25] 0,122
UEs innerhalb der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“: Grad 3-5 bei mindestens **5%** der Patienten			
Pneumonie	30 (20)	22 (15)	RR 1,36 [0,82, 2,22] 0,267
Sepsis	14 (9,2)	11 (7,3)	RR 1,26 [0,59, 2,68] 0,677
Bakteriämie	15 (9,8)	3 (2,0)	RR 4,94 [1,46, 16,7] 1/RR 0,20 [0,06, 0,69] *0,006*
Infektionen gesamt: Grad 1-5	142 (92,8)	140 (92,7)	RR 1,00 [0,94, 1,07] 1
Schwere Infektionen: Grad 3-5	128 (84)	130 (86)	RR 0,97 [0,88, 1,07] 0,632
Infektionen: Grad 3	106 (69)	109 (72)	RR 0,96 [0,83, 1,11] 0,615
Infektionen: Grad 4	11 (7,2)	17 (11)	RR 0,64 [0,31, 1,32] 0,24
Infektionen: Grad 5 (Tod)	11 (7,2)	4 (2,6)	RR 2,72 [0,88, 8,34] 0,12

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
Schwere bakterielle Infektionen: Grad 3-5	82 (54)	77 (51)	RR 1,05 [0,85, 1,30] 0,731
Schwere virale Infektionen: Grad 3-5	3 (2.0)	2 (1.3)	RR 1,48 [0,25, 8,74] 1
Schwere Pilzinfektionen: Grad 3-5	10 (6.5)	8 (5.3)	RR 1,23 [0,50, 3,04] 0,809
Infektionen: Grad 1-5 bei mindestens **5%** der Patienten			
Febrile Neutropenie	107 (69,9)	108 (71,5)	RR 0,98 [0,85, 1,13 0,802
Schüttelfrost	41 (26,8)	41 (27,2)	RR 0,99 [0,68, 1,43] 1
Pneumonie	37 (24,2)	30 (19,9)	RR 1,22 [0,8, 1,86] 0,408
Fieber	33 (21,6)	25 (16,6)	RR 1,30 [0,81, 2,08] 0,308
Sepsis	15 (9,8)	13 (8,6)	RR 1,14 [0,56, 2,31] 0,843
Zellulitis	10 (6,5)	10 (6,6)	RR 0,99 [0,42, 2,30] 1
Bakteriämie	15 (9,8)	4 (2,6)	RR 3,70 [1,26, 10,9] 1/RR 0,27 [0,09, 0,8] 0,016

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Dargestellt sind die UEs, die unter der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" berichtet wurden, sowie alle Infektionen, unabhängig von der SOK.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.6, Tabelle 14.3.1.6.1, Tabelle 14.3.2.3.2, Tabelle 14.3.2.3, Tabelle 14.3.2.3.1.1, Tabelle 14.3.2.3.1.2, Tabelle 19

Innerhalb der SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" entwickelten 73% bzw. 68% der Patienten der CPX-351- bzw. 7+3-Chemotherapie-Gruppe mindestens ein UE. Davon waren in beiden Gruppen etwa zwei Drittel schwerer bis schwerwiegender Ausprägung. Der Anteil Patienten mit lebensbedrohlichen Infektionen (Grad 4) war in der 7+3-Gruppe etwas höher als in der CPX-351-Gruppe (9,3% vs. 7,2%). Jedoch verliefen in der CPX-351-Gruppe nummerisch mehr Infektionen tödlich (Grad 5) als in der 7+3-Chemotherapie-Gruppe, wobei

der Unterschied mit p=0,17 nicht signifikant ist (6,5% vs. 2,6%; RR 2,47 [95% KI 0,79, 7,7]). Der Prozentsatz Patienten mit schwerwiegenden Infektionen (SUE) war in der CPX-351-Gruppe nummerisch höher als in der Vergleichsgruppe, der Unterschied ist ebenfalls nicht statistisch signifikant (25% vs. 17%; RR 1,44 [95% KI 0,93, 2,25], p=0,122). Pneumonie, Sepsis und Bakteriämie waren in beiden Gruppen die häufigsten schweren Infektionen (Grad 3-5). Die Inzidenz von Pneumonie und Sepsis unterscheidet sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. Hinsichtlich des UEs „Bakteriämie“ Grad 3-5 zeigt sich ein signifikanter Nachteil von CPX-351 gegenüber der 7+3 Chemotherapie (9,8% vs. 2.0%, RR 4,94 [95% KI 1,46, 16,7], p=0,006). Wie bereits mehrfach dargestellt, wird dieser Nachteil, aufgrund der Kodierung der Bakteriämien, als Artefakt angesehen, da die Erreger-spezifischen Bakteriämien durch den Schwellenwert der Inzidenz von 5% nicht betrachtet werden. Insgesamt gibt es in der Gesamtheit der aufgetreten Bakteriämien keine Unterschiede zwischen CPX-351 und 7+3.

Werden alle Infektionen unabhängig von ihrer SOK-Zuteilung bei der Analyse berücksichtigt, war bei nahezu 93% der Patienten beider Gruppen während des Beobachtungszeitraums mindestens eine Infektion (Grad 1-5) aufgetreten. Dieses Ergebnis ist bei einer zytotoxischen Therapie zu erwarten. Bei etwa 70% der Patienten handelte es sich dabei, unabhängig von der Behandlungsgruppe, um eine febrile Neutropenie. Die überwiegende Mehrzahl der Infektionen (etwa 85%) war in beiden Behandlungsgruppen schwer bis schwerwiegend (Grad 3-5). Die Mehrzahl der Infektionen war bakteriell bedingt. Abgesehen von Bakteriämie (RR 3,70 [95% KI 1,26, 10,9], p=0,016) unterschied sich die Inzidenz häufig auftretender Infektionen (Grad 1-5 bei mindestens 5% der Patienten) im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Es lassen sich keine Unterschiede bei Infektionen zwischen den Behandlungsarmen feststellen. Unterschiede bei Bakteriämie lassen sich durch die Art der Kodierung erklären.

Inzidenz von Blutungsereignissen (prädefiniertes UE von besonderem Interesse)

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Blutungsereignissen (UE von besonderem Interesse)

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemotherapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
Blutungsereignisse gesamt: Grad 1-5	114 (74,5)	90 (59,6)	RR 1,25[1,07, 1,47] 0,007
Schwere Blutungsereignisse: Grad 3-5	18 (12)	13 (8,6)	RR 1,37 [0,7, 2,69] 0,449
Blutungsereignisse: Grad 3	12 (7,8)	8 (5,3)	RR 1,48 [0,62, 3,52] 0,489
Blutungsereignisse: Grad 4	2 (1,3)	1 (0,7)	RR 1,97 [0,18, 21,54] 1
Blutungsereignisse: Grad 5 (Tod)	4 (2,6)	4 (2,6)	RR 0,99 0,25, 3,88 1
Blutungsereignisse: Grad 1-5 bei mindestens 5% der Patienten (PT)			
Epistaxis	55 (35,9)	27 (17,9)	RR 2,01 [1,35, 3,01] 1/RR 0,5 [0,33, 0,74] 0,001
Epistaxis Grad 3-5	2 (1,3)	3 (2,0)	RR 0,66 [0,11, 3,88] 0,683
Petechien	21 (13,7)	18 (11,9)	RR 1,15 [0,64, 2,07] 0,732
Blutung Mund	16 (10,5)	8 (5,3)	RR 1,97 [0,87, 4,48] 0,135
Eckchymose	9 (5,9)	12 (7,9)	RR 0,74 [0,32, 1,71] 0,506
Kontusion	9 (5,9)	11 (7,3)	RR 0,81 [0,35, 1,89] 0,651
Hämaturie	10 (6,5)	10 (6,6)	RR 0,99 [0,42, 2,30] 1
Blutblase	14 (9,2)	5 (3,3)	RR 2,76 [1,02, 7,48] 1/RR 0,36 [0,13, 0,98] 0,056
Blutblase Grad 3-5	0	0	n. b.

Zahnfleischbluten	12 (7,8)	7 (4,6)	RR 1,69 [0,69, 4,18] 0,344
Bluthusten	12 (7,8)	7 (4,6)	RR 1,69 [0,69, 4,18] 0,344
Bindehautblutung	8 (5,2)	6 (4,0)	RR 1,32 [0,48, 3,70] 0,786
a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0. Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT). Dargestellt sind alle Blutungsereignisse, unabhängig von der SOK. Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.2.1, Tabelle 14.3.2.2, Tabelle 14.3.1.6.1, Tabelle 14.3.1.6			

Unter Behandlung mit CPX-351 entwickelten etwa 15% mehr Patienten mit Blutungen in Zusammenhang stehende UEs als Patienten der Kontrollgruppe (n=114, 74,5% vs. n=90, 59,6%). Das RR [95% KI] beträgt 1,25 [1,07, 1,47] und der Unterschied ist mit p=0,007 signifikant zu Ungunsten von CPX-351. Die Mehrzahl der Blutungsereignisse war von geringem oder mäßigem Schweregrad (Grad 1 oder 2). Die Prüfärzte stuften die Blutungsereignisse bei nur 18/114 (15,8%) bzw. 13/90 Patienten (14,4%) der CPX-351- bzw. 3+7-Chemotherapie-Gruppe als schwer ein (Grad 3-5; bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten mit Ereignis). Die Inzidenz schwerer Blutungsereignisse (Grad 3-5) war in den Behandlungsgruppen vergleichbar (RR 1,37 [95% KI 0,7, 2,69], p=0,449).

Epistaxis trat unter Therapie mit CPX-351 doppelt so häufig auf wie unter 7+3-Chemotherapie (35,9% vs. 17,9%). Das RR [95% KI] beträgt 2,01 [1,35, 3,01] und ist mit p=0,001 signifikant zu Ungunsten von CPX-351. Allerdings entwickelten nur zwei (1,3%) bzw. drei Patienten (2,0%) der CPX-351- bzw. 7+3-Chemotherapie-Gruppe eine schwere Epistaxis von Grad 3-5.

Relevante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen lassen sich nicht feststellen.

Inzidenz von kardialen Ereignissen (prädefiniertes UE von besonderem Interesse)

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von kardialen Ereignissen (UE von besonderem Interesse)

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
SOK „Herzerkrankungen“: Grad 1-5	63 (41)	61 (40)	RR 1,02 [0,78, 1,34] 0,908
SOK „Herzerkrankungen“: Grad 3-5	17 (11)	21 (14)	RR 0,8 [0,44, 1,45] 0,492
SOK „Herzerkrankungen“: Grad 3	11 (7,2)	11 (7,3)	RR 0,99 [0,44, 2,21] 1
SOK „Herzerkrankungen“: Grad 4	5 (3,3)	6 (4,0)	RR 0,82 [0,26, 2,64] 0,769
SOK „Herzerkrankungen“: Grad 5 (Tod)	1 (0,7)	4 (2,6)	RR 0,25 [0,03, 2,18] 0,213
SOK „Herzerkrankungen“: SUE	11 (7,2)	15 (9,9)	RR 0,72 [0,34, 1,53] 0,419
UEs innerhalb der SOK „Herzerkrankungen“: Grad 3-5 bei mindestens 5% der Patienten	0	0	n. b.
UEs innerhalb der SOK „Herzerkrankungen“: Grad 3-5 bei mindestens 1% der Patienten			
Vorhofflimmern	5 (3,3)	5 (3.3)	RR 0,99 [0,29, 3,34] 1
Funktionsstörung des linken Ventrikels	0	4 (2,6)	n. b.
Myokardinfarkt	3 (2,0)	1 (0,7)	RR 2,96 [0,31, 28,15] 0,621
Tachykardie supraventrikulär	2 (1,3)	2 (1,3)	RR 0,99 [0,14, 6,92] 1
Herzinsuffizienz (cardiac failure)	1 (0,7)	2 (1,3)	RR 0,49 [0,05, 5,39] 0,248
Stauungsinsuffizienz	2 (1,3)	1 (0,7)	RR 1,97 [0,18, 21,54] 0,248
Mitralklappeninsuffizienz	2 (1,3)	0	n. b.
Tachykardie	2 (1,3)	0	n. b.

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
Kardiale Ereignisse gesamt: Grad 1-5	75 (49)	72 (48)	RR 1,03 [0,82, 1,23] 0,82
Kardiale Ereignisse: Grad 3-5	24 (16)	27 (18)	RR 0,88 [0,53, 1,45] 0,647
Kardiale Ereignisse: Grad 3	18 (12)	15 (9.9)	RR 1,19 [0,62, 2,26] 0,713
Kardiale Ereignisse: Grad 4	5 (3,3)	8 (5.3)	RR 0,62 [0,21, 1,84] 0,411
Kardiale Ereignisse: Grad 5 (Tod)	1 (0,7)	4 (2.6)	RR 0,25 [0,03, 2,18] 0,213
Kardiale Ereignisse: Grad 1-5 bei mindestens 5% der Patienten			
Tachykardie	23 (15,0)	17 (11.3)	RR 1,34 [0,74, 2,4] 0,397
Vorhofflimmern	10 (6,5)	16 (10.6)	RR 0,62 [0,29, 1,32] 0,225
Schmerz, Brust	12 (7,8)	14 (9.3)	RR 0,85 [0,41, 1,77] 0,687
Auswurffraktion verkleinert	9 (5,9)	10 (6.6)	RR 0,89 [0,37, 2,13] 0,817
Brustkorbbeschwerden	9 (5,9)	6 (4.0)	RR 1,48 [0,54, 4,06] 0,598
UE von speziellem Interesse			
PT Auswurffraktion vermindert: Grad 3-5	8 (5,2)	8 (5,3)	RR 0,99 [0,38, 2,56] 1
PT Auswurffraktion vermindert: Grad 3	8 (5,2)	6 (4,0)	RR 1,32 [0,47, 3,70] 0,786
PT Auswurffraktion vermindert: Grad 4	0	2 (1,3)	n. b.
PT Auswurffraktion vermindert: Grad 5	0	0	n. b.
PT Auswurffraktion vermindert: SUE	9 (5,9)	9 (6,0)	RR 0,99 [0,40, 2,42] 1

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt. Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.6, Tabelle 14.3.1.6.1, Tabelle 14.3.2.1, Tabelle 14.3.2.4.1, Tabelle 14.3.2.4			

Kardiale UEs (per SOK „Herzerkrankungen“) traten in beiden Behandlungsgruppen bei etwa 40% der Patienten mit nahezu identischer Inzidenz auf. Die Inzidenz schwerer kardialer UEs (Grad 3-5) war in der 7+3-Chemotherapie-Gruppe nummerisch höher (n=21, 14%) als in der CPX-351-Gruppe (n=17, 11%). Ebenso traten schwerwiegende kardiale UEs in der Kontrollgruppe etwas häufiger auf als unter Behandlung mit CPX-351 (n=15, 9,9% vs. n=11, 7,2%). Die häufigsten schweren UEs (Grad 3-5) innerhalb der SOK „Herzerkrankungen“ waren Vorhofflimmern (n=5 in beiden Gruppen, 3,3%) und Funktionsstörungen des linken Ventrikels (n=0 CPX-351 vs. n=4, 2,6% 7+3-Chemotherapie). Keines der schweren kardialen UEs (Grad 3-5) wurde bei 5% der Patienten oder mehr beobachtet.

Unter Berücksichtigung aller unerwünschten kardialen Ereignisse (ungeachtet der SOK) traten diese bei nahezu 50% der Patienten sowohl unter Therapie mit CPX-351 (n=75, 49%) als auch der 7+3-Chemotherapie (n=72, 48%) auf. Schwere kardiale Ereignisse (Grad 3-5) wurden in beiden Gruppen vergleichbar häufig berichtet (n=24, 16% CPX-351 vs. n=27, 18% 7+3 Chemotherapie). Tachykardie, Vorhofflimmern, Schmerzen in der Brust, Auswurffraktion verkleinert und Brustkorbbeschwerden stellten die häufigsten kardialen UEs dar, ungeachtet des Schwergrads der Ereignisse.

Deutliche Abnahmen der kardialen Auswurffraktion (Grad 3-5 und SUEs) traten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf.

Inzidenz gastrointestinaler UEs (prädefiniertes UE von besonderem Interesse)

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz gastrointestinaler UEs (UE von besonderem Interesse)

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: Grad 1-5	140 (92)	144 (95)	RR 0,96 [0,90, 1,02] 0,247
SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: Grad 3-5	23 (15)	25 (17)	RR 0,91 [0,54, 1,53] 0,755
SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: Grad 3	22 (14)	25 (17)	RR 0,87 [0,51, 1,47] 0,637
SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: Grad 4	1 (0,7)	0	n. b.
SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: Grad 5 (Tod)	0	0	n. b.
SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: SUE	6 (3,9)	4 (2,6)	RR 1,48 [0,43, 5,14] 0,75
UEs innerhalb der SOK „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“: Grad 3-5 bei mindestens 5% der Patienten			
Diarrhoe	2 (1,3)	8 (5,3)	RR 0,25 [0,05, 1,14] 0,06
UEs von speziellem Interesse			
Übelkeit Grad 3-5	1 (0,7)	1 (0,7)	RR 0,99 [0,10, 9,38]
Erbrechen Grad 3-5	1 (0,7)	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.6, Tabelle 14.3.1.6.1

Mehr als 90% der Patienten beider Behandlungsgruppen entwickelten mindestens ein gastrointestinales UE. Unabhängig von der Gruppenzuteilung war die überwiegende Mehrzahl dieser Ereignisse mild (Grad 1: n=43, 28% CPX-351 vs. n=40, 26% 7+3) oder mäßig schwer ausgeprägt (Grad 2: n=74, 48% CPX-351 vs. n=79, 52% 7+3; Studienbericht: Tabelle 14.3.1.6). Schwere gastrointestinale UEs (Grad 3-5) traten in beiden Gruppen vergleichbar

häufig auf (n=23, 15% CPX-351 vs. n=25, 17% 7+3). Auch hinsichtlich der Inzidenz schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen zeigte sich kein nennenswerter Gruppenunterschied. Diarrhoe war das einzige Grad 3-5 UE, welches in einer der Behandlungsgruppen bei mehr als 5% der Patienten auftrat. Hiervon waren mehr Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe als der CPX-351-Gruppe betroffen (5,3% vs. 1,3%). Etwa die Hälfte der Patienten beider Behandlungsgruppen litten mindestens einmal unter Übelkeit (49% CPX-351 vs. 55% 7+3) und etwa ein Viertel unter Vomitus (25% CPX-351 vs. 22% 7+3; Studienbericht: Tabelle 14.3.1.2). Bei nur einem Patienten pro Gruppe war die Übelkeit schwer und nur ein Patient der CPX-351-Gruppe entwickelte schweres Erbrechen (jeweils Grad 3; Studienbericht: Tabelle 14.3.1.6).

Keiner der ausgewerteten, unerwünschten gastrointestinalen Endpunkte zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daher ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen oder größeren Schaden durch CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie.

Inzidenz von anaphylaktischen und Überempfindlichkeitsreaktionen (UEs von speziellem Interesse)

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von anaphylaktischen und Überempfindlichkeitsreaktionen

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
Arzneimittelüberempfindlichkeit: Grad 1-5	1 (0,7)	2 (1,3)	RR 0,49 [0,05, 5,39]
Arzneimittelüberempfindlichkeit: Grad 3-5	0	1 (0,7)	n. b.
Arzneimittelüberempfindlichkeit: Grad 3	0	1 (0,7)	n. b.
Arzneimittelüberempfindlichkeit: Grad 4	0	0	n. b.
Arzneimittelüberempfindlichkeit: Grad 5	0	0	n. b.
Überempfindlichkeit: Grad 1-5	2 (1,3)	1 (0,7)	RR 1,97 [0,18, 21,54]
Überempfindlichkeit: Grad 3-5	0	0	n. b.
Überempfindlichkeit: Grad 3	0	0	n. b.
Überempfindlichkeit: Grad 4	0	0	n. b.
Überempfindlichkeit: Grad 5	0	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2.1, Tabelle 14.3.1.6

Anaphylaktische Reaktionen sind in der Studie bei keinem der Patienten aufgetreten und Überempfindlichkeitsreaktionen nur bei einzelnen Patienten in beiden Behandlungsgruppen. Diese Ergebnisse haben daher keinen Einfluss auf die Bewertung von CPX-351.

Inzidenz von Leberversagen und Hepatitis (UEs von speziellem Interesse)

Leberversagen trat bei nur einem Patienten der Kontrollgruppe auf (0,7%; Studienbericht: Tabelle 14.3.1.6). Fälle von Hepatitis sind nicht berichtet worden.

Inzidenz von Gefäßerkrankungen (UEs von speziellem Interesse)

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Gefäßerkrankungen

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemotherapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
SOK „Gefäßerkrankungen“: Grad 1-5	79 (52)	70 (46)	RR 1,11 [0,89, 1,40] 0,362
SOK „Gefäßerkrankungen“: Grad 3-5	28 (18)	16 (11)	RR 1,73 [0,98, 3,06] 0,072
SOK „Gefäßerkrankungen“: Grad 3	26 (17)	16 (11)	RR 1,60 [0,9, 2,87] 0,1134
SOK „Gefäßerkrankungen“: Grad 4	2 (1,3)	0	n. b.
SOK „Gefäßerkrankungen“: Grad 5 (Tod)	0	0	n. b.
SOK „Gefäßerkrankungen“: SUE	2 (1,3)	0	n. b.
UEs innerhalb der SOK „Gefäßerkrankungen“: Grad 3-5 bei mindestens 5% der Patienten			
Hypertonie	16 (10)	8 (5,3)	RR 1, 97 [0,87, 4,48] 1/RR 0,51 [0,22, 1,15] 0,135
Hypotonie	9 (5,9)	1 (0,7)	RR 8,88 [1,14, 69,26] 1/RR 0,11 [0,02, 0,88] 0,02

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.6, Tabelle 14.3.1.6.1

Schwere Gefäßerkrankungen (Grad 3-5) traten unter Therapie mit CPX-351 nummerisch häufiger auf als unter 7+3-Chemotherapie (n=28, 18% vs. n=16, 11%). Dieser Unterschied beruht hauptsächlich auf der höheren Rate schwerer Hypertonien und Hypotonien (Grad 3-5) in der CPX-351-Gruppe. Während sich die Inzidenz schwerer Hypertonie (Grad 3-5) nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet (RR 1,97 [95% KI 0,87, 4,48], p=0,135), zeigt sich hinsichtlich der schweren Hypotonie (Grad 3-5) ein Nachteil von CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie (RR 8,88 [95% 1,14, 69,26], p=0,02). Eine schwere

Hypotonie ist insgesamt nur bei 10 Patienten aufgetreten (n=9, 5,9% CPX-351 vs. n=1 0.7% 7+3), sodass das Ergebnis zwar statistisch signifikant, allerdings von fraglicher klinischer Relevanz ist. Bei nur zwei Patienten (1,3% CPX-351) und einem Patienten unter 7+3 wurde das Ereignis als lebensbedrohlich (Grad 4) klassifiziert. Todesfälle in Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen sind nicht aufgetreten.

Inzidenz von Erkrankungen des Nervensystems (UEs von speziellem Interesse)

Tabelle 4-43: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Erkrankungen des Nervensystems

Studie CLTR0310-301 MedDRA PT SOK / UE / MedDRA PT	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 1-5	102 (67)	84 (56)	RR 1,2 [0,1, 1,44] 0,06
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 3-5	18 (12)	13 (8,6)	RR 1,37 [0,7, 2,69] 0,449
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 3	13 (8,5)	10 (6,6)	RR 1,28 [0,58, 2,84] 0,666
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 4	1 (0,7)	1 (0,7)	RR 0,99 [0,06, 15,64] 1
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 5 (Tod)	4 (2,6)	2 (1,3)	RR 1,97 [0,37, 10,62] 0,685
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: SUE	12 (7,8)	3 (2,0)	RR 3,95 [1,14, 13,71] 1/RR 0,25 [0,07, 0,88] 0,031
UEs innerhalb der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 3-5 bei mindestens 5% der Patienten	0	0	n. b.
UEs innerhalb der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 3-5 bei mindestens 1% der Patienten			
Synkope	6 (3,9)	3 (2,0)	RR 1,97 [0,50, 7,75] 0,501
Kopfschmerz	3 (2,0)	1 (0,7)	RR 2,96 [0,31, 28,15] 0,623
Blutung des Zentralnerven-systems	3 (2,0)	0	n. b.
Hirnblutung	1 (0,7)	2 (1,3)	RR 0,49 [0,05, 5,39] 0,622
Somnolenz	0	3 (2,0)	n. b.
Konvulsion	2 (1,3)	0	n. b.
Hemiparese	2 (1,3)	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Kursiv=Nachteil von CPX-351, Fett=Vorteil von CPX-351

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT). Berechnet für Inzidenzen > 0.

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.6, Tabelle 14.3.1.6.1

Die Inzidenz von UEs und schweren UEs (Grad 3-5) das Nervensystem betreffend lag in der CPX-351-Gruppe um 11% bzw. 3,4% höher als in der Kontrollgruppe, die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen erreichen allerdings in der Analyse nicht das Signifikanzniveau. Die Mehrzahl der gemeldeten UEs war in beiden Gruppen nur mild bis mäßig schwer (Grad 1-2). Hinsichtlich der einzelnen schweren UEs (Grad 3-5 bei mindestens 1% der Patienten) ergeben sich keine Hinweise auf einen größeren Nutzen oder Schaden von CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie. Vier Patienten entwickelten unter Therapie mit CPX-351 eine schwerwiegende Synkope (2,6% vs. 0% 7+3) und drei Patienten eine schwerwiegende Blutung des Zentralnervensystems (2,0% vs. 0% 7+3). Alle übrigen schwerwiegenden UEs traten bei jeweils nur einem Patienten auf, ausgenommen zwei Patienten der Kontrollgruppe (1,3%), die eine schwerwiegende Hirnblutung erlitten hatten (Studienbericht: Tabelle 14.3.1.3). Schwerwiegende, das Nervensystem betreffende UEs traten in der CPX-351-Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe (n=12, 7,8% vs. n=3, 2,0%; RR 3,95 [95% KI 1,14, 13,71], p=0,031). Die Betrachtung der schwerwiegenden UEs der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ bei mindestens 2 % der kompletten Safetypopulation (Tabelle 18, Modul 2.7.4 Summary of Clinical Safety) relativiert jedoch den aufgetretenen Schaden. Innerhalb der kompletten Safetypopulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Erkrankungen des Nervensystems (CPX-351: 16, 7+3: 4).

Inzidenz von Augenerkrankungen (UEs von speziellem Interesse)

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Augenerkrankungen

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemotherapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
SOK „Augenerkrankungen“: Grad 1-5	41 (27)	27 (18)	RR 1,5 [0,98, 2,31] 0,074
SOK „Augenerkrankungen“: Grad 3-5	2 (1,3)	0	n. b.
SOK „Augenerkrankungen“: Grad 3	2 (1,3)	0	n. b.
SOK „Augenerkrankungen“: Grad 4	0	0	n. b.
SOK „Augenerkrankungen“: Grad 5 (Tod)	0	0	n. b.
SOK „Augenerkrankungen“: SUE	0	1 (0,7)	n. b.
UEs innerhalb der SOK „Augenerkrankungen“: Grad 3-5 bei mindestens 1% der Patienten	0	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.6, Tabelle 14.3.1.6.1

Die Rate der UEs in Zusammenhang mit Augenerkrankungen war in der CPX-351-Gruppe nummerisch höher als in der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (41 (27%) vs. 27 (18%)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist bei einem p-Wert von 0,074 allerdings nicht signifikant (RR 1,5 [95% KI 0,98, 2,31]). Dabei handelte es sich mehrheitlich um milde (Grad 1: 21% CPX-351 vs. 11% 7+3) oder mäßig schwere UEs (4,6% CPX-351 vs. 6,6% 7+3: Studienbericht: Tabelle 14.3.1.6). Nur zwei Patienten (1,3%) entwickelten unter oder nach der Therapie mit CPX-351 schwere, Grad 3 Augenerkrankungen. Bei einem mit CPX-351 behandelten Patienten trat ein schweres Periorbitalödem auf und bei einem weiteren Patienten war die Sehschärfe deutlich vermindert (jeweils bei 0,7% der Patienten und Grad 3; Studienbericht: Tabelle 14.3.6.1, Tabelle 14.3.1.6). In der Kontrollgruppe wurde keine schwere Augenerkrankung als UE berichtet, allerdings trat bei einem Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (0,7%) eine schwerwiegende Bindehautblutung auf (Studienbericht: Tabelle 14.3.1.3). In der CPX-351-Gruppe wurde kein SUE in Zusammenhang mit Augenerkrankungen berichtet. Potentiell lebensbedrohliche oder fatale, die Augen betreffende UEs sind bei keinem Patienten aufgetreten. Hinsichtlich der Inzidenz schwerer Augen-

erkrankungen ergeben sich keine Hinweise auf einen Zusatznutzen oder größeren Schaden durch CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie.

Inzidenz von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes (UEs von speziellem Interesse)

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Inzidenz von Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: Grad 1-5	124 (81)	97 (64)	RR 1,26 [1,1, 1,45] 1/RR 0,79 [0,69, 0,91] *0,001*
SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: Grad 3-5	14 (9,2)	8 (5,3)	RR 1,73 [0,75, 3,4] 0,268
SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: Grad 3	14 (9,2)	8(5,3)	RR 1,73 [0,75, 3,4] 0,268
SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes “: Grad 4	0	0	n. b.
SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: Grad 5 (Tod)	0	0	n. b.
SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: SUE	0	0	n. b.
UEs innerhalb der SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: Grad 3-5 bei mindestens 5% der Patienten	0	0	n. b.
UEs innerhalb der SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: Grad 3-5 bei mindestens 1% der Patienten			
Ausschlag (rash)	4 (2,6)	1 (0,7)	RR 3,95 [0,45, 34,92] 0,371
a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher’s Exact Test. Kursiv=Nachteil von CPX-351, Fett=Vorteil von CPX-351 Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT). Berechnet für Inzidenzen > 0. Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt. Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.2, Tabelle 14.3.1.3, Tabelle 14.3.1.6, Tabelle 14.3.1.6.1			

Der Prozentsatz der Patienten, die unter Therapie mit CPX-351 mindestens ein UE (Grad 1-5) der Haut oder des Unterhautzellgewebes entwickelt hatten, war mit p=0,001 signifikant höher als in der Kontrollgruppe (RR 1,26 [95% KI 1,1], 1,45]). Die größten Inzidenzunterschiede zeigen sich hinsichtlich der UEs „Ausschlag“ (n=44, 29% vs. n=33, 22%), „Juckreiz“ (n=23, 15% vs. n=13, 8,6%) und „Blutblase“ (n=14, 9,2% vs. n=5, 3,3%), die in der CPX-351-Gruppe häufiger als unter 7+3-Chemotherapie auftraten, während mehr Patienten der Kontroll- als der CPX-351-Gruppe eine Alopezie entwickelten (n=17, 11% vs. n=4, 2,6%; Studienbericht: Tabelle 14.3.1.2). Der Schweregrad der meisten UEs war mild bis mäßig und bei nur 14/124 (11,3%) bzw. 8/97 (8,3%) Patienten der CPX-351- bzw. Kontrollgruppe handelte es sich um schwere Ereignisse (Grad 3). Potentiell lebensbedrohliche (Grad 4), Grad 5-UEs oder schwerwiegende UEs der Haut und des Unterhautzellgewebes sind nicht aufgetreten.

Relevante Unterschiede zwischen CPX-351 und der Kontrollgruppe sind nicht erkennbar.

Hämatologische Toxizität (UEs von speziellem Interesse)

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (CPX-351 vs. 7+3-Chemotherapie): Hämatologische Toxizität nach Schweregrad

Studie CLTR0310-301 MedDRA PT SOK / UE / MedDRA PT	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis n (%)[a]	**Patienten mit Ereignis n (%)[a]**	**RR [95% KI] p-Wert[b]**
Grad 3-5 UEs:			
PT Febrile Neutropenie	104 (68)	107 (71)	RR 0,96 [0,83, 1,11] 0,62
PT Anämie	2 (1,3)	1 (0,7)	RR 1,98 [0,18, 21,54] 1
PT Thrombozytopenie	1 (0,7)	1 (0,7)	RR 0,99 [0,06, 15,64] 1
PT Leukozytose	0	1 (0,7)	n. b.
PT Neutropenie	1 (0,7)	0	n. b.
PT Panzytopenie	1 (0,7)	0	n. b.
Hämatologische Toxizität			
Hämoglobin	153 (100)	150 (99,3)	RR 1,01 [0,99, 1,02] 0,497
Lymphopenie	151 (98,7)	148 (98,0)	RR 1,01 [0,98, 1,04] 0,683
Neutrophile/Granulozyten	153 (100)	150 (99,3)	RR 1,01 [0,99, 1,02] 0,497
Thrombozyten	153 (100)	150 (99,3)	RR 1,01 [0,99, 1,02] 0,497
Leukozyten	152 (99,3)	149 (98,7)	RR 1,01 [0,99, 1,03] 0,621
Schwerste, aufgetretene hämatologische Toxizität[a]			
Hämoglobin erniedrigt Grad 3	113 (74)	112 (74)	RR 1 [0,87, 1,14] 1
Hämoglobin erniedrigt Grad 4	0	0	n. b.
Hämoglobin erniedrigt Grad 3-4	113 (74)	112 (74)	RR 0,1 [0,87, 1,14] 1
Lymphopenie Grad 3	87 (57)	65 (43)	RR 1,32 [1,05, 1,66] 1/RR 0,76 [0,60, 0,95] *0,02*

Studie CLTR0310-301 **MedDRA PT** **SOK / UE / MedDRA PT**	**CPX-351** **N=153**	**7+3-Chemo-therapie** **N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
	Patienten mit Ereignis **n (%)[a]**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)[a]**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[b]**
Lymphopenie Grad 4	41 (27)	71 (47)	RR 0,57 [0,42, 0,77] 1/RR 1,76 [1,29, 2,4] **0,0004**
Lymphopenie Grad 3-4	128 (84)	136 (90)	RR 0,92 [0,85, 1,02] 0,126
Neutrophile/Granulozyten erniedrigt Grad 3	1 (0,7)	1 (0,7)	RR 0,99 [0,06, 15,64] 1
Neutrophile/Granulozyten erniedrigt Grad 4	152 (99)	150 (99)	RR 1 [0,98, 1,02] 1
Neutrophile/Granulozyten erniedrigt Grad 3-4	153 (100)	151 (100)	RR 1,00 [1,00, 1,00] 1
Thrombozyten erniedrigt Grad 3	3 (2,0)	0	n. b.
Thrombozyten erniedrigt Grad 4	150 (98)	150 (99)	RR 0,99 [0,96, 1,01] 0,623
Thrombozyten erniedrigt Grad 3-4	153 (100)	150 (99)	RR 1,01 [1, 1,02] 0,497
Leukozyten erniedrigt Grad 3	5 (3,3)	2 (1,3)	RR 2,47 [0,49, 12,52] 0,448
Leukozyten erniedrigt Grad 4	144 (94)	146 (97)	RR 0,97 [0,93, 1,02] 0,413
Leukozyten erniedrigt Grad 3-4	149 (97)	148 (98)	RR 0,99 [0,96, 1,03] 1

a: Die Prozentangaben beziehen sich auf Patienten der Safety-Population mit mindestens einer Verlaufskontrolle (nach Baseline).

b: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Kursiv=Nachteil von CPX-351, Fett=Vorteil von CPX-351

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT). Berechnet für Inzidenzen > 0.

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Studienbericht Tabelle 14.3.1.6.1, Tabelle 14.3.4.21, Tabelle 14.3.4.23

Unabhängig von der Gruppenzuteilung entwickelten etwa 70% der Patienten eine schwere febrile Neutropenie (Grad 3-5). Andere pathologische Blutbildveränderungen wurden nur bei einzelnen Patienten beider Gruppen als schweres UE berichtet.

Hinsichtlich der hämatologischen Toxizität in Zusammenhang mit Laborbefunden ergeben sich mit Ausnahme der Lymphopenie (Grad 3 und 4) keine signifikanten

Gruppenunterschiede. Pathologisch erniedrigte Hämoglobinwerte (Grad 3) wurden bei 74% der Patienten beider Gruppen beobachtet.

Eine schwere Lymphopenie (Grad 3-4) wurde bei 84% bzw. 90% der Patienten der CPX-351- bzw. 7+3-Chemotherapie-Gruppe berichtet (RR 0,92 [95% KI 0,85, 1,02], p=0,126). Schwere, Grad 3-Lymphopenien traten dabei häufiger bei Patienten der CPX-351-Gruppe als bei der Kontrollgruppe auf (57% vs. 43%; RR 1,32 [95% KI 1,05, 1,65], p=0,022). Demgegenüber war die Inzidenz potentiell lebensbedrohlicher, Grad 4-Lymphopenien in der Kontrollgruppe signifikant um 20% höher als in der CPX-351-Gruppe (27% vs. 47%; RR 0,57 [95% KI 0,42, 0,77], p=0,0004). Bei fast allen Patienten war die Zahl der Thrombozyten mindestens einmalig pathologisch erniedrigt ebenso wie die Zahl der Leukozyten (97% CPX-351 vs. 98% 7+3; jeweils Grad 3-4).

Unter der SOK „Untersuchungen“ wurde kein Grad 3-5 UE berichtet, welches mit einer Myelosuppression in Zusammenhang stehen könnte, wie z.B. ein erniedrigter Hämoglobinwert (Studienbericht: Tabelle 14.3.1.6.1).

Hinsichtlich Grad 3-Lymphopenien ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Schaden von CPX-351, während sich bei potentiell lebensbedrohlichen, Grad 4 Lymphopenien ein beträchtlicher Nutzen zugunsten von CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie zeigt. Allerdings unterscheitet sich die Inzidenz von Grad 3 plus 4 Lymphopenien im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Bei 73/153 Patienten der CPX-153-Gruppe und 52/156 Patienten der 7+3-Gruppe stieg die Neutrophilenzahl nach der letzten Induktion auf ≥1.000/µl an (jeweils ITT). Im Median erholte sich die Neutrophilenzahl bezogen auf den Beginn der letzten Induktion in der CPX-351-Gruppe nach 44 Tagen und in der 7+3-Gruppe nach 35 Tagen (Abbildung 12). Bei 65/153 bzw. 44/156 der mit CPX-351 bzw. der 7+3-Chemotherapie behandelten Patienten stieg die Thrombozytenzahl nach der letzten Induktion auf ≥100.000/µl an. Die Zeit bis zur Erholung der Thrombozytenzahl seit Beginn der letzten Induktion war in der CPX-351-Gruppe etwas länger als in der Kontrollgruppe (49 vs. 44 Tage, Abbildung 13; Studienbericht: Tabelle 14.2.2.5.6).

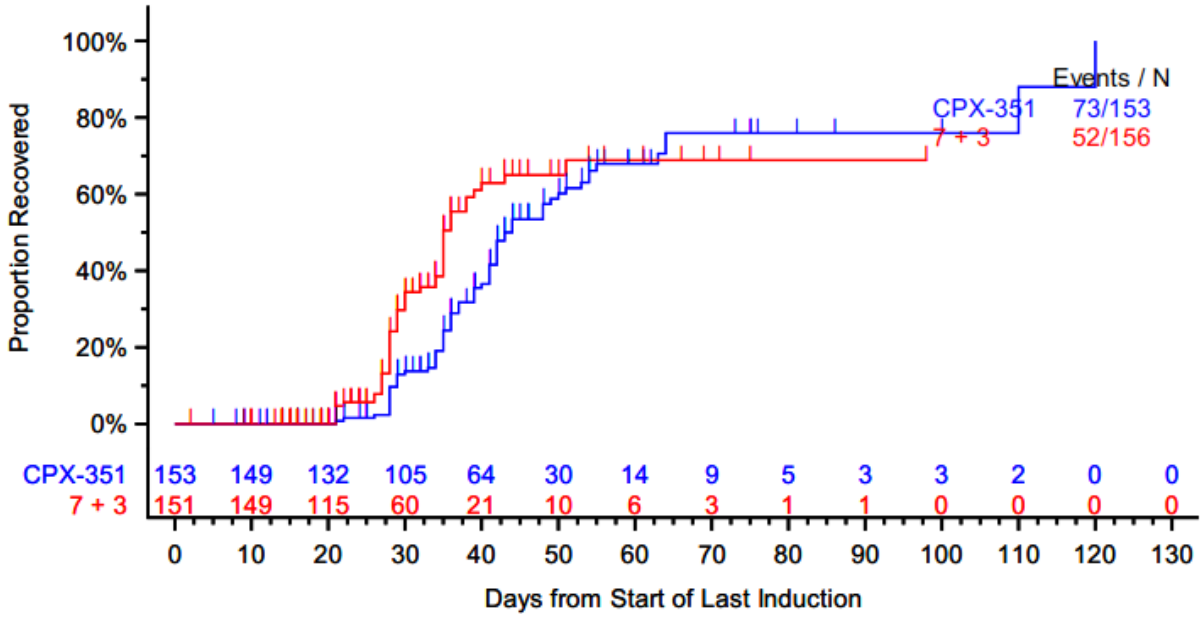

Abbildung 12: Zeit bis zur Erholung der Leukozytenzahl (≥1.000/µl) nach der letzten Induktion (ITT)

Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2.2.5.6.1

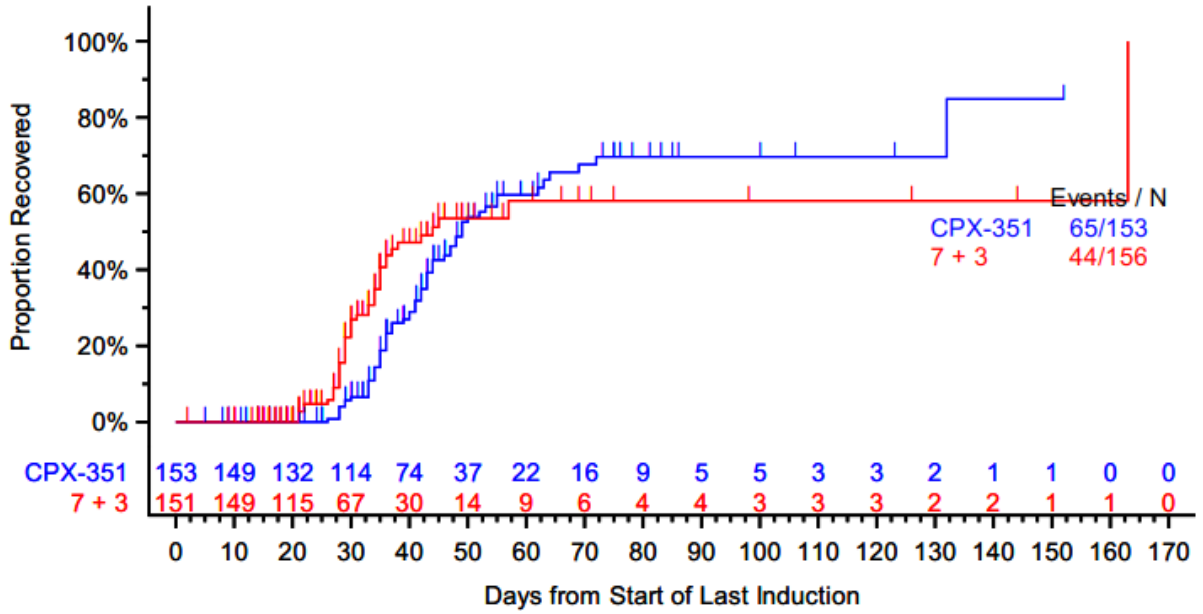

Abbildung 13: Zeit bis zur Erholung der Thrombozytenzahl (≥100.000/µl) nach der letzten Induktion (ITT)

Quelle: Studienbericht Abbildung 14.2.2.5.6.2

Inzidenz der unerwünschten Ereignisse getrennt nach Induktions- und Konsolidierungsphasen

Wie bereits dargestellt waren in der 7+3 und in der CPX-351 Gruppe Pneumonie, Sepsis und Bakteriämie die häufigsten schweren Infektionen (Grad 3-5). Die Inzidenz von Pneumonie und Sepsis unterscheidet sich im Gruppenvergleich nicht signifikant. Jedoch zeigt sich hinsichtlich des UEs „Bakteriämie“ scheinbar ein Nachteil von CPX-351 gegenüber der 7+3 Chemotherapie. Um zu zeigen, in welcher Phase der Behandlung die UEs auftraten, und ob auf der Ebene der Sytemorganklassen (SOK) oder der Ebene der Preferred Terms (PT) Unterschiede festzustellen sind, sind in den folgenden Tabellen die UEs getrennt nach Induktion 1 und 2, sowie nach Konsolidierung 1 und 2 aufgelistet. Für eine Vereinfachung der Darstellung der Ergebnisse werden nur die UEs dargestellt, die bei mehr als 1% der Patienten in beiden Studienarmen aufgetreten sind. In Tabelle 4-47, in der die UEs Grad 3 und 4 während des 1. Induktionszyklus dargestellt sind, zeigt sich hinsichtlich der Bakteriämie auf der Ebene der Preferred Terms ein signifikanter Nachteil für CPX-351. 11 Patienten in der CPX-351 Gruppe vs. 2 Patienten in der Kontrollgruppe bekamen eine Grad 3-4 Bakteriämie (7,2% vs. 1,3%; RR 5,43 [95% KI 1,22, 24,08], p=0,02). Auf der Ebene der SOK ist hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen der Behandlung mit CPX-351 und der 7+3 Chemotherapie mehr festzustellen. Zudem treten andere Bakteriämien wie durch *Pseudomonas*, *Klebsiella* oder *Staphylococcus* ausgelöste Infektionen unter der 7+3-Chemotherapie etwas häufiger auf als unter CPX-351 (nicht signifikant), sodass die isolierte Betrachtung des PTs Bakteriämie das Ergebnis verfälscht. Während der zweiten Induktion trat eine Bakteriämie (Grad 3-4 PT) nur bei drei Patienten (6 %) auf (Tabelle 4-48) und während der Konsolidierungen nur singulär (Tabelle 4-49 und Tabelle 4-50), sodass es sich um einen temporären, hauptsächlich auf die erste Induktion beschränkten Befund handelt. Daraus lässt sich schließen, dass der Unterschied aus der Operationalisierung der PTs, die nicht alle zugehörigen UEs erfasst, resultiert. Die Bakteriämie darf somit nicht isoliert als Nachteil von CPX-351 gegenüber der 7+3 Chemotherapie betrachtet werden.

Tabelle 4-47: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 1. Induktionszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemotherapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 3 oder 4 UEs		131 (86)	126 (83)	RR 1,02 [0,93, 1,113] 0,637
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		94 (61)	96 (64)	RR 0,97 [0,81, 1,15] 0,724
	Fieberhafte Neutropenie	94 (61)	95 (63)	RR 0,97 [0,81, 1,15] 0,724

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Herzerkrankungen		11 (7,2)	10 (6,6)	RR 1,09 [0,48, 2,48] 1
	Vorhofflimmern	3 (2,0)	3 (2,0)	RR 0,99 [0,20, 4,81] 1
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		11 (7,2)	20 (13)	RR 0,54 [0,27, 1,09] 0,090
	Durchfall	2 (1,3)	8 (5,3)	RR 0,25 [0,05, 1,14] 0,06
	Magen-Darm-Blutung	2 (1,3)	2 (1,3)	RR 0,99 [0,14, 6,92] 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		15 (9,8)	23 (15)	RR 0,64 [0,35, 1,19] 0,168
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		69 (45)	59 (39)	RR 1,16 [0,89, 1,51] 0,298
	Bakteriämie	11 (7,2)	2 (1,3)	RR 5,43 [1,22, 24,08] *0,02*
	Schwere Kolitis, Clostridium	2 (1,3)	4 (2,6)	RR 0,49 [0,09, 2,66] 0,446
	Escherichia-Bakteriämie	3 (2,0)	3 (2,0)	RR 0,99 [0,20, 4,81] 1
	Klebsiella Bakteriämie	2 (1,3)	5 (3,3)	RR 0,4 [0,78, 1,00] 0,281
	Lungeninfektion	2 (1,3)	2 (1,3)	RR 0,99 [0,14, 6,92] 1
	Pneumonie	16 (10)	16 (11)	RR 0,99 [0,51, 1,90] 1
	Lungenentzündung, Pilze	4 (2,6)	3 (2,0)	RR 1,32 [0,3, 5,78] 1
	Pseudomonale Bakteriämie	2 (1,3)	3 (2,0)	RR 0,66 [0,11, 3,88] 1
	Sepsis	8 (5,2)	5 (3,3)	RR 1,58 [0,53, 4,72] 0,683
	Septischer Schock	2 (1,3)	3 (2,0)	RR 0,66 [0,11, 3,88] 0,573
	Staphylokokken-	2 (1,3)	4 (2,6)	RR 0,49 [0,09, 2,66]

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
	Bakteriämie			0,683
	Harnwegsinfektionen	2 (1,3)	3 (2,0)	RR 0,66 [0,11, 3,88] 0,446
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		4 (2,6)	3 (2,0)	RR 1,32 [0,3, 5,78] 0,683
Untersuchungen		14 (9,2)	15 (9,9)	RR 0,92 [0,46, 1,84] 1
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		2 (1,3)	7 (4,6)	RR 0,28 [0,06, 1,34] 0,847
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		6 (3,9)	5 (3,3)	RR 1,19 [0,37, 3,8] 0,103
Erkrankungen des Nervensystems		6 (3,9)	7 (4,6)	RR 0,85 [0,29, 2,46] 1
Psychiatrische Erkrankungen		5 (3,3)	7 (4,6)	RR 0,71 [0,23, 2,17] 0,785
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		5 (3,3)	5 (3,3)	RR 0,99 [0,29, 3,34] 0,571
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		23 (15)	33 (22)	RR 0,69 [0,43, 1,12] 0,140
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		13 (8,5)	6 (4,0)	RR 2,2 [0,86, 5,63] 0,154
Gefäßerkrankungen		17 (11)	10 (6,6)	RR 1,68 [0,8, 3,55] 0,226
	Hypertonie	12 (7,8)	6 (4,0)	RR 1,97 [0,76, 5,12] 0,224

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Extrainformationen von Jazz [70]

Während der **ersten Induktion** entwickelten 86% der Patienten der CPX-351-Gruppe und 83% der Patienten der Kontrollgruppe mindestens ein Grad 3-4 UE und der Unterschied

zwischen den Gruppen war nicht signifikant (RR 1,02 [95% KI 0,93, 1,113], p=0,637). Erwartungsgemäß traten die meisten Grad 3-4 UEs in beiden Gruppen innerhalb der SOK „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf (61% CPX-351, 64% 7-3-Chemotherapie; RR 0,97 [95% KI 0,81, 1,15], p=0,724). Darunter war das UE „fieberhafte Neutropenie“ das am häufigsten berichtete UE, unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit (nicht signifikant). Die am zweit häufigsten betroffene SOK war „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ und deren Inzidenz war in der 7+3-Gruppe etwas allerdings nicht signifikant höher als in der CPX-351-Gruppe (22% vs. 15%; RR 0,69 [95% KI 0,43, 1,12], p=0,140). Wie bereits oben angesprochen, trat Grad 3-4 Bakteriämie in der CPX-351-Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe, dieses Ergebnis ist allerdings potentiell verzerrt. Hinsichtlich der anderen ausgewerteten UEs Grad 3 und 4 im ersten Induktionszyklus ergeben sich keine signifikanten Unterschiede sowohl auf SOK-Ebene als auch auf der Ebene der einzelnen UEs (PTs).

Im **2. Induktionszyklus** mit 48 Patienten in der CPX-351-Gruppe und 51 Patienten in der 7+3-Gruppe ergeben sich keine signifikanten Unterschiede UEs Grad 3 und 4 betreffend. Auch hinsichtlich der Bakteriämie ist kein Nachteil von CPX-351 gegenüber der 7+3 Chemotherapie festzustellen (Tabelle 4-48). Während im ersten Induktionszyklus bei mehr als 80% der Patienten beider Gruppen mindestens ein Grad 3-4 aufgetreten war, war deren Inzidenz während der zweiten Induktion niedriger (60% CPX-351, 73% 7+3-Chemotherapie). Der Gruppenunterschied zugunsten von CPX-351 gegenüber der 7+3-Gruppe erreicht allerdings nicht das Signifikanzniveau (RR 0,74 [95% KI 0,48, 1,14], p=0,211). Die meisten UEs betrafen auch während der zweiten Induktion die SOK „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, allerdings entwickelten deutlich weniger Patienten mindestens ein zugehöriges UE verglichen mit der ersten Induktion. Dies betrifft insbesondere die CPX-351-Gruppe aber auch die 7-3-Gruppe. Die Inzidenz von Grad 3-4 UEs innerhalb dieser SOK war während der zweiten Induktion mit CPX-351 halb so hoch wie während der ersten Induktion (29% vs. 64%). In der 7+3-Gruppe sank deren Inzidenz von 64% während der ersten Induktion auf 41% während der zweiten Induktion ab. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Grad 3-4) traten während der zweiten Induktion mit CPX-351 zwar weniger häufig auf als unter der 7+3-Chemotherapie, der Unterschied ist bei einem p-Wert von 0,293 jedoch nicht signifikant (RR 0,63 [95% KI 0,33, 1,19]). Hinsichtlich der Inzidenz von Grad 3-4 UEs haben die Patienten die zweite Induktion mit CPX-351 als auch der 7+3-Chemotherapie besser vertragen als die erste Induktion, evtl. da die Administration im zweiten Induktionszyklus nur an 2 Tagen statt 3 Tagen erfolgte.

Tabelle 4-48: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 2. Induktionszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=48**	**7+3-Chemotherapie N=51**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 3 oder 4 UEs		29 (60)	37 (73)	RR 0,74 [0,48, 1,14] 0,211
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		14 (29)	21 (41)	RR 0,63 [0,33, 1,19] 0,293
	Fieberhafte Neutropenie	14 (29)	21 (41)	RR 0,63 [0,33, 1,19] 0,293
Herzerkrankungen		4 (8,3)	3 (5,9)	RR 1,26 [0,29, 5,51] 0,71
	Angina Pectoris	1 (2,1)	0	n. b.
	Vorhofflimmern	0	1 (2,0)	n. b.
	Linksventrikuläre Dysfunktion	0	2 (3,9)	n. b.
	Myokardinfarkt	2 (4,2)	0	n. b.
	Supraventrikuläre Tachykardie	1 (2,1)	0	n. b.

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=48**	**7+3-Chemo-therapie N=51**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
	Ventrikuläre Tachykardie	0	1 (2,0)	n. b.
Endokrine Erkrankungen		1 (2,1)	0	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		6 (13)	3 (5,9)	RR 1,88 [0,49, 7,39] 0,309
	Abdominale Distension	0	1 (2,0)	n. b.
	Bauchschmerzen	1 (2,1)	0	n. b.
	Kolitis	0	1 (2,0)	n. b.
	Morbus Crohn	1 (2,1)	0	n. b.
	Stuhlinkontinenz	1 (2,1)	0	n. b.
	Ileitis	1 (2,1)	0	n. b.
	Ileus	0	1 (2,0)	n. b.
	Blutungen im Mund	1 (2,1)	0	n. b.
	Rektale Blutung	0	1 (2,0)	n. b.
	Zahnschmerzen	2 (4,2)	0	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		4 (8,3)	2 (3,9)	RR 1,88 [0,35, 10,13] 0,427
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		16 (33)	21 (41)	RR 0,72 [0,39, 1,32] 0,533
	hämolytische Streptokokkeninfektion	0	1 (2,0)	n. b.
	Anal-Abszess	1 (2,1)	0	n. b.
	Bakteriämie	3 (6,3)	0	n. b.
	Zellulitis	0	1 (2,0)	n. b.
	Virale Enzephalitis	0	1 (2,0)	n. b.
	Enterobacter-Bakteriämie	2 (4,2)	0	n. b.
	Enterokokken-Bakteriämie	1 (2,1)	5 (9,8)	RR 0,19 [0,02, 1,59] 0,206
	Enterokokken-Infektion	0	1 (2,0)	n. b.
	Escherichia-Bakteriämie	0	2 (3,9)	n. b.
	Perirektaler Abszess	1 (2,1)	0	n. b.

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=48**	**7+3-Chemo-therapie N=51**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
	Lungenentzündung	5 (10)	3 (5,9)	RR 1,57 [0,38, 6,45] 0,479
	Bakterielle Lungenentzündung	1 (2,1)	1 (2,0)	RR 0,94 [0,06, 14,91] 1
	Lungenentzündung durch Pilze	1 (2,1)	1 (2,0)	RR 0,94 [0,06, 14,91] 1
	Lungenentzündung durch Klebsiella	1 (2,1)	0	n. b.
	Lungenentzündung durch Pseudomonas Aeruginosa	0	1 (2,0)	n. b.
	Pseudomonale Bakteriämie	0	1 (2,0)	n. b.
	Pseudomonas-Infektion	0	1 (2,0)	n. b.
	Pulmonale Mykose	0	1 (2,0)	n. b.
	Sepsis	1 (2,1)	3 (5,9)	RR 0,31 [0,03, 2,98] 0,618
	Sinusitis	1 (2,1)	0	n. b.
	Bakterielle Sinusitis	0	1 (2,0)	n. b.
	Sinusitis durch Pilze	1 (2,1)	0	n. b.
	Staphylokokken-Bakteriämie	2 (4,2)	0	n. b.
	Streptokokken-Bakteriämie	0	1 (2,0)	n. b.
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		1 (2,1)	0	n. b.
Untersuchungen		5 (10)	4 (7,8)	RR 1,18 [0,32, 4,3] 0,736
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		2 (4,2)	1 (2,0)	RR 1,88 [0,17, 20,54] 0,61
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		0	1 (2,0)	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems		4 (8,3)	2 (3,9)	RR 1,88 [0,35, 10,13] 0,43
	Hirnblutung	0	1 (2,0)	n. b.

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=48**	**7+3-Chemo-therapie N=51**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
	Konvulsion	1 (2,1)	0	n. b.
	Schwindelgefühl	1 (2,1)	0	n. b.
	Synkope	2 (4,2)	1 (2,0)	RR 1,88 [0,17, 20,54] 0,62
Psychiatrische Erkrankungen		1 (2,1)	4 (7,8)	RR 0,24 [0,03, 2,08] 0,363
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		2 (4,2)	3 (5,9)	RR 0,63 [0,11, 3,70] 1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		9 (19)	8 (16)	RR 1,06 [0,42, 2,67] 0,792
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		0	1 (2,0)	n. b.
	Erythema multiforme	0	1 (2,0)	n. b.
Chirurgische und medizinische Eingriffe		1 (2,1)	0	n. b.
Gefäßerkrankungen		6 (13)	4 (7,8)	RR 1,41 [0,41, 4,90] 0,517
	Tiefe Venenthrombose	0	2 (3,9)	n. b.
	Hypertonie	3 (6,3)	2 (3,9)	RR 1,41 [0,24, 8,33] 0,672
	Hypotonie	3 (6,3)	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Extrainformationen von Jazz

Im 1. Konsolidierungszyklus, den 49 Patienten der CPX-351 Gruppe und 32 Patienten der 7+3 Gruppe erhielten, sind keine signifikanten Unterschiede bei den UEs Grad 3 und 4 aufgetreten (Tabelle 4-49). Die Gesamtinzidenz von Grad 3-4 UEs ist in beiden Gruppen deutlich niedriger als während der 1. und 2. Induktion.

Tabelle 4-49: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 1. Konsolidierungszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=49**	**7+3-Chemo-therapie N=32**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 3 oder 4 UEs		19 (39)	11 (34)	RR 2,65 [1,30, 5,37] 0,815
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		11 (22)	6 (19)	2,81 [1,07, 7,4] 0,785
	Anämie	1 (2,0)	0	n. b.
	Fieberhafte Neutropenie	10 (20)	6 (19)	RR 2,55 [0,95, 6,85] 1
	Neutropenie	1 (2,0)	0	n. b.
	Panzytopenie	1 (2,0)	0	n. b.
Herzerkrankungen		0	2 (6,3)	n. b.
	Vorhofflimmern	0	1 (3,1)	n. b.
	Myokardinfarkt	0	1 (3,1)	n. b.
Augenerkrankungen		1 (2,0)	0	n. b.
	reduzierte Sehschärfe	1 (2,0)	0	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		4 (8,2)	1 (3,1)	RR 6,13 [0,69, 54,17] 0,643
	Abdominale Schmerzen	1 (2,0)	1 (3,1)	RR 1,53 [0,1, 24,26] 1
	Verstopfung	1 (2,0)	0	n. b.
	Enteritis	0	1 (3,1)	n. b.
	Magenblutung	1 (2,0)	0	n. b.
	Dünndarm-Verschluss	1 (2,0)	0	n. b.
	Erbrechen	1 (2,0)	0	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		1 (2,0)	1 (3,1)	RR 4,59 [0,48, 43,67] 1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		8 (16)	6 (19)	RR 1,53 [0,22, 10,73] 0,646
	Bakteriämie	1 (2,0)	0	n. b.
	Bakteriurie	1 (2,0)	0	n. b.
	Zellulitis	3 (6,1)	1 (3,1)	RR 4,59 [0,48, 43,67] 0,153

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=49**	**7+3-Chemo-therapie N=32**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
	schwierige Kolitis durch Clostridien	0	1 (3,1)	n. b.
	Bakteriämie durch Klebsiella	0	1 (3,1)	n. b.
	Lungenentzündung	2 (4,1)	1 (3,1)	RR 3,06 [0,28, 33,42] 1
	Respiratorische Syncytialvirusinfektion	0	1 (3,1)	n. b.
	Sepsis	2 (4,1)	1 (3,1)	RR 3,06 [0,28, 33,42] 1
	Staphylokokken-Bakteriämie	0	2 (6,3)	n. b.
	Harnwegsinfektionen	0	1 (3,1)	n. b.
Untersuchungen		1 (2,0)	1 (3,1)	RR 1,53 [0,1, 24,26] 1
Erkrankungen des Nervensystems		2 (4,1)	2 (6,3)	RR 1,53 [0,22, 10,73] 0,646
	Karotisstenose	1 (2,0)	0	n. b.
	Benommenheit	1 (2,0)	0	n. b.
	Dysgeusie	0	1 (3,1)	n. b.
	Synkope	0	1 (3,1)	n. b.
Psychiatrische Erkrankungen		0	2 (6,3)	n. b.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		0	1 (3,1)	n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		0	2 (6,3)	n. b.
Gefäßerkrankungen		3 (6,1)	1 (3,1)	RR 4,59 [0,48, 43,67] 0,153
	Tiefe Venenthrombose	1 (2,0)	1 (3,1)	RR 1,53 [0,1, 24,26] 1
	Hypotonie	1 (2,0)	0	n. b.
	Temporale Arteriitis	1 (2,0)	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.
Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb

Studie CLTR0310-301 **Systemorganklassen**	**Studie CLTR0310-301** **Preferred Terms**	**CPX-351** **N=49**	**7+3-Chemo-therapie** **N=32**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis **n (%)**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**RR** **[95% KI]** **p-Wert[a]**
einer SOK oder PT). Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt. Quelle: Sonderauswertung von Jazz Pharmaceuticals				

Den 2. Konsolidierungszyklus erhielten in der Studie 23 Patienten der CPX-351-Gruppe und 12 Patienten der Kontrollgruppe. Sowohl auf der SOK-Ebene als auch auf der Ebene der PTs konnte kein signifikanter Unterschied der UEs Grad 3 und 4 festgestellt werden (Tabelle 4-50).

Tabelle 4-50: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 3 oder 4 während des 2. Konsolidierungszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=23**	**7+3-Chemo-therapie N=12**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 3 oder 4 UEs		13 (57)	6 (50)	RR 4,15 [1,62, 10,64] 0,736
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		6 (26)	4 (33)	RR 2,88 [0,83, 9,99] 1
	Anämie	0	1 (8,3)	n. b.
	Fieberhafte Neutropenie	6 (26)	3 (25)	RR 3,83 [0,98, 15,05] 1
Herzerkrankungen		0	2 (17)	n. b.
	Supraventrikuläre Arrhythmie	0	1 (8,3)	n. b.
	Vorhofflimmern	0	1 (8,3)	n. b.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		1 (4,3)	0	n. b.
	Untere gastrointestinale Blutungen	1 (4,3)	0	n. b.
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		3 (13)	1 (8,3)	RR 5,75 [0,61, 54,67] 1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		5 (22)	2 (17)	RR 4,79 [0,95, 24,32] 1
	Bakteriämie	0	1 (8,3)	n. b.
	Zellulitis	1 (4,3)	0	n. b.
	Divertikulitis	1 (4,3)	0	n. b.
	Escherichia-Infektion	1 (4,3)	0	n. b.
	Neutropenische Infektion	1 (4,3)	0	n. b.
	Lungenentzündung	2 (8,7)	1 (8,3)	RR 3,83 [0,35, 41,83] 1
	Sepsis	0	1 (8,3)	n. b.
	Hautinfektion	1 (4,3)	0	n. b.
	Harnwegsinfektionen	1 (4,3)	0	n. b.
Untersuchungen		1 (4,3)	0	n. b.
Stoffwechsel- und		1 (4,3)	0	n. b.

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=23**	**7+3-Chemo-therapie N=12**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Ernährungsstörungen				
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		0	1 (8,3)	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems		3 (13)	1 (8,3)	RR 5,75 [0,61, 54,67] 1
	Dysarthrie	0	1 (8,3)	n. b.
	Kopfschmerzen	1 (4,3)	0	n. b.
	Presynkope	1 (4,3)	0	n. b.
	Synkope	2 (8,7)	0	n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		2 (8,7)	0	n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		1 (4,3)	1 (8,3)	RR 1,92 [0,12, 30,37] 1
	Akute febrile neutrophile Dermatose	1 (4,3)	0	n. b.
	Makulopapulöser Ausschlag	0	1 (8,3)	n. b.
Gefäßerkrankungen		3 (13)	0	n. b.
	Blutungen	1 (4,3)	0	n. b.
	Hypertonie	1 (4,3))	0	n. b.
	Hypotonie	1 (4,3)	0	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Sonderauswertung von Jazz Pharmaceuticals

Betrachtet man die UEs Grad 5 in den einzelnen Behandlungsphasen, so findet man keine signifikanten Unterschiede zwischen der CPX-351 Gruppe und der 7+3 Kontrollgruppe (Tabelle 4-51, Tabelle 4-52, Tabelle 4-53, Tabelle 4-54Die Mehrzahl der mit einem UE in Zusammenhang stehenden Todesfälle (Grad 5) trat während der ersten und zweiten Induktion auf.

Tabelle 4-51: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 1. Induktionszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=153**	**7+3-Chemo-therapie N=151**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 5 UEs		9 (5,9)	15 (9,9)	RR 0,61 [0,28, 1,35] 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		3 (2,0)	3 (2,0)	RR 1,01 [0,21, 4,94] 1
	Krankheitsprogression	2 (1,3)	1 (0,7)	RR 2,03 [0,19, 22,12] 0,623
	Multiorganversagen	1 (0,7)	2 (1,3)	RR 0,51 [0,05, 5,53] 1
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		2 (1,3)	2 (1,3)	RR 1,01 [0,15, 7,10] 1
	Sepsis	1 (0,7)	1 (0,7)	RR 1,01 [0,07, 16,05] 1
Verletzungen, Vergiftungen und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		1 (0,7)	1 (0,7)	RR 1,01 [0,07, 16,05] 1
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		0	2 (1,3)	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems		3 (2,0)	1 (0,7)	RR 3,04 [0,32, 28,9] 0,623
	Hirnblutung	1 (0,7)	1 (0,7)	RR 1,01 [0,07, 16,05] 1
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		0	4 (2,6)	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Sonderauswertung von Jazz Pharmaceuticals

Tabelle 4-52: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 2. Induktionszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=48**	**7+3-Chemo-therapie N=51**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 5 UEs		4 (8,3)	4 (7,8)	RR 0,94 [0,24, 3,7] 1
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		0	3 (5,9)	n. b.
	Krankheitsprogression	0	2 (3,9)	n. b.
	Multiorganversagen	0	1 (2,0)	n. b.
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		1 (2,1)	0	n. b.
	Sepsis	1 (2,1)	0	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems		1 (2,1)	0	n. b.
	Blutungen im Zentralnervensystem	1 (2,1)	0	n. b.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		2 (4,2)	1 (2,0)	RR 1,88 [0,17, 20,54] 0,61
	Lungenentzündung	1 (2,1)	0	n. b.
	Atemstillstand	1 (2,1)	1 (2,0)	RR 0,94 [0,06, 14,91] 1

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Sonderauswertung von Jazz Pharmaceuticals

Tabelle 4-53: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 1. Konsolidierungszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=49**	**7+3-Chemotherapie N=32**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 5 UEs		1 (2,0)	2 (6,3)	RR 0,77 [0,07, 8,36] 0,559
Allgemeine Störungen		0	1 (3,1)	n. b.
	Krankheitsprogression	0	1 (3,1)	n. b.
Infektionen und Befall		1 (2,0)	0	n. b.
	Sepsis	1 (2,0)	0	n. b.
Erkrankungen des Nervensystems		0	1 (3,1)	n. b.
	Intacraniale Blutung	0	1 (3,1)	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Sonderauswertung von Jazz Pharmaceuticals

Tabelle 4-54: Inzidenz unerwünschter Ereignisse Grad 5 während des 2.Konsolidierungszyklus

Studie CLTR0310-301 Systemorganklassen	**Studie CLTR0310-301 Preferred Terms**	**CPX-351 N=23**	**7+3-Chemotherapie N=12**	**Behandlungseffekt (CPX-351 vs. 7+3 Chemotherapie)**
		Patienten mit Ereignis n (%)	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**RR [95% KI] p-Wert[a]**
Patienten mit Grad 5 UEs		0	1 (8,3)	n. b.
Herzerkrankungen		0	1 (8,3)	n. b.
	Vorhofflimmern	0	1 (8,3)	n. b.

a: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher's Exact Test. Berechnet für Inzidenzen > 0.

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Sonderauswertung von Jazz Pharmaceuticals

Hinsichtlich der Inzidenz der unerwünschten Ereignisse Grad 5 traten keine signifikanten Unterschiede zwischen der CPX-351- und 7+3-Gruppe sowohl in den beiden Induktionsphasen als auch in den beiden Konsolidierungszyklen auf.

Tabelle 4-55 gibt einen Überblick der Gesamtinzidenzen während der Behandlungsphasen. Diese unterschieden sich in keiner der Behandlungsphasen signifikant zwischen den Gruppen (Tabelle 4-47 bis Tabelle 4-54).

Tabelle 4-55: Inzidenz von Grad 3-4 und Grad 5 UEs während der Behandlungsphasen

Behandlungsphase	**CPX-351**				**7+3-Chemotherapie**			
	Grad 3-4		**Grad 5**		**Grad 3-4**		**Grad 5**	
	n/N	**%**	**n/N**	**%**	**n/N**	**%**	**n/N**	**%**
1. Induktion	131/86	86	9/153	5,9	126/151	83	15/151	9,9
2. Induktion	29/48	60	4/48	8,3	37/51	73	4/51	7,8
1. Konsolidierung	19/49	39	1/49	2,0	11/32	34	2/32	6,3
2. Konsolidierung	13/23	57	0/23	0	6/12	50	1/12	8,3

Ein Patient wurde jeweils nur einmal gezählt, wenn ein und dasselbe UE mehrmals aufgetreten war (innerhalb einer SOK oder PT).

Hinsichtlich des Schweregrads der UEs wurde das jeweils schwerste Ereignis berücksichtigt.

Quelle: Sonderauswertung von Jazz Pharmaceuticals

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.

Eine Meta-Analyse ist nicht möglich, da nur eine randomisierte Studie in die Nutzenbewertung eingeschlossen wird.

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

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die UEs in der Studie standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung erhoben und dokumentiert wurden und die Studie entsprechend der in Europa gültigen Regularien

konzipiert wurde, ist von einer Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.7 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.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Trennpunkten befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Untersucht wurden die Stratifizierungsfaktoren Alter und AML-Typ. Der *a priori* definierte Trennpunkt hinsichtlich des Alters (70 Jahre) ist begründet, da dieser den Therapiebedarf mitbestimmt (siehe Abschnitt 4.2.5.5) [47].

In Abbildung 14 ist das Gesamtüberleben nach Stratifizierungsschichten dargestellt. In beiden Altersgruppen sowohl bei den Patienten zwischen 60-69 Jahren als auch bei den Patienten zwischen 70 und 75 gibt es signifikante Unterschiede beim Gesamtüberleben. So lag das Gesamtüberleben der 60-69-Jährigen mit CPX-351 bei 9,63 Monaten und mit der 7+3 Vergleichstherapie bei 6,87 Monaten (HR 0.68 (95% KI 0.49, 0.95), p-Wert= 0,023). Bei den 70-75-Jährigen wurde das mediane Überleben mit CPX-351 ebenfalls mit 8,87 Monaten verglichen mit der Standardchemotherapie mit nur 5,62 Monaten, verlängert (HR 0.55 (95% KI 0.36, 0.84), p-Wert= 0,005).Bei den AML-Subtypen finden sich drei Subtypen die signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben aufweisen, $_{CMMoL}$AML (HR 0.37 (95% KI 0.14, 0.95), p-Wert= 0,032), $_{MDS}$AML ohne vorherige HMA Behandlung (HR 0.46 (95% KI 0.21, 0.97), p-Wert= 0,037) und die tAML (HR 0.46 (95% KI 0.21, 0.97), p-Wert= 0,037). Bei den beiden Subgruppen $_{MDS}$AML mit HMA Vorbehandlung und der De novo AML mit

MDS Karyotyp finden sich keine signifikanten Unterschiede das Gesamtüberleben betreffend. Aus diesem Grund wurde ein Interaktionstest für den Endpunkt Gesamtüberleben für die AML Subtypen durchgeführt, der keine statistisch signifikante Interaktion innerhalb der Subgruppen ergab (Tabelle p-Wert= 0,088). Da sich für die AML-Subtypen keine Belege für eine signifikante Interaktion ergeben, wird der AML-Typ nicht als relevanter Effektmodifikator eingestuft.

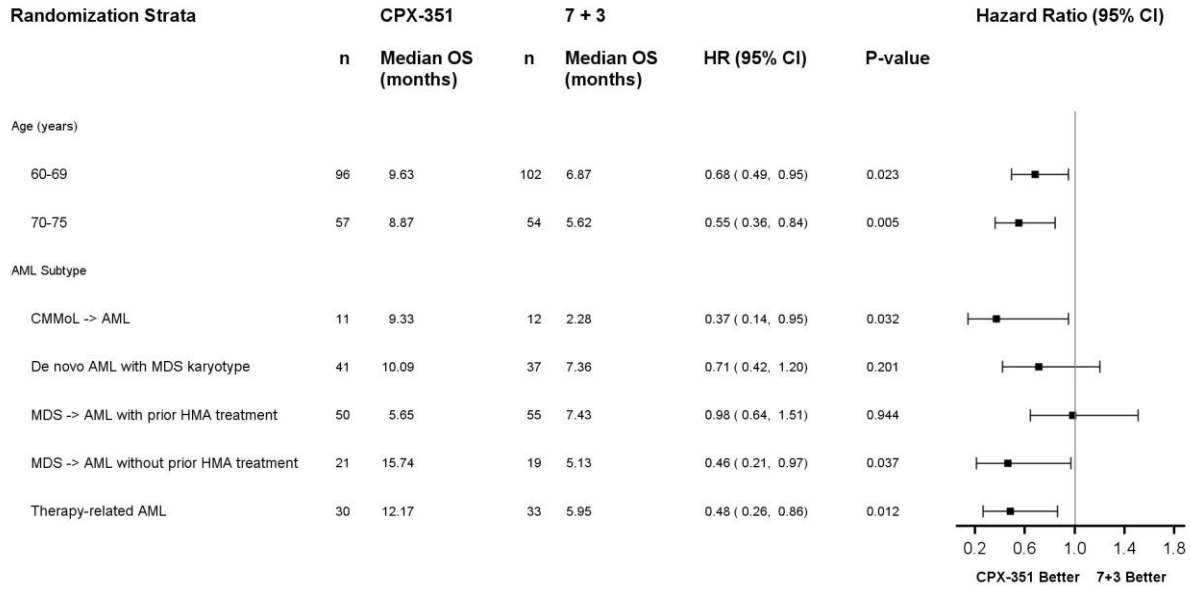

Abbildung 14: Gesamtüberleben nach Stratifizierungsschichten (ITT Population CLTR0310-301)

Tabelle 4-56: Interaktionstests für den Endpunkt Gesamtüberleben

Subgruppe	**p-Wert aus Interaktionstest (zweiseitiger Wald Chi-Quadrat-Test).**
	Gesamtüberleben
AML-Typ: • CMMoL AML • De novo AML mit Myelodysplasie-typischem Karyotyp • MDS AML ohne HMA-Vorbehandlung • MDS mit HMA-Vorbehandlung • Therapieassoziierte AML	p=0.088
AML: Akute myeloische Leukämie, CMMoL: Chronische myelomonozytäre Leukämie, HMA: Hypomethylierende Substanzen, MDS: Myelodysplastisches Syndrom	

Eine Metaanalyse zu Subgruppeneffekten konnte nicht durchgeführt werden, da nur eine vergleichende Studie bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wurde.

In Abbildung 15ist der Anteil an Patienten mit Response (CR, CRi), sowohl das Alter als auch den AML-Subtyp betreffend, dargestellt. Bei den 60-69-Jährigen zeigt sich für den Endpunkt CR (OR 1.82 (95% KI 1.00, 3.32) ein signifikanter Vorteil für CPX-351 gegenüber der Standardchemotherapie. Bei den 70-75-Jährigen und bei allen AML Subtypen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied für den Endpunkt der Komplettremission. Betrachtet man allerdings für die gesamte Population den Endpunkt CR+CRi, so ist der Unterschied zum Vorteil von CPX-351 gegenüber 7+3 hochsignifikant (OR 1.77 (96% KI 1.11, 2.81) p-Wert= 0.008.

Endpoint (N=CPX-351, N= 7+3)	CPX-351 n (%)	7+3 n(%)	Odds Ratio (95% CI)
CR+CRi	73 (47.7)	52 (33.3)	1.77 (1.11, 2.81) p = 0.008 (1-sided)
CR	57 (37.3)	40 (25.6)	1.69 (1.03, 2.78) p = 0.020 (1-sided)
CRi	16 (10.5)	12 (7.7)	
No response	80 (52.3)	104 (66.7)	
Age (years)			
60-69 (96, 102)			
CR	38 (39.6)	27 (26.5)	1.82 (1.00, 3.32)
CRi	10 (10.4)	10 (9.8)	
70-75 (57,54)			
CR	19 (33.3)	13 (24.1)	1.58 (0.69, 3.62)
CRi	6 (10.5)	2 (3.7)	
AML Subtype			
$_{CMMoL}$AML (11, 12)			
CR	2 (18.2)	3 (25.0)	0.67 (0.09, 4.99)
CRi	2 (18.2)	0	
$_{de\ novo}$AML (41, 37)			
CR	19 (46.3)	10 (27.0)	2.33 (0.90, 6.03)
CRi	4 (9.8)	2 (5.4)	
$_{MDS}$ AML with HMA (50, 55)			
CR	13 (26.0)	10 (18.2)	1.58 (0.62, 4.02)
CRi	5 (10.0)	8 (14.5)	
$_{MDS}$AML without HMA (21, 19)			
CR	12 (57.1)	7 (36.8)	2.29 (0.64, 8.15)
CRi	2 (9.5)	0	
t-AML (30, 33)			
CR	11 (36.7)	10 (30.3)	1.33 (0.47, 3.81)
CRi	3 (10.0)	2 (6.1)	

Abbildung 15: Anteil der Patienten mit einer Response (ITT Population, Studie CLTR0310-301).

4.3.1.3.8 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.

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren mehr als doppelt so viele Patienten der CPX-351- wie der Kontrollgruppe noch am Leben (32,0% vs. 15,4%). Die Therapie mit CPX-351 verminderte das Mortalitätsrisiko signifikant um 31% gegenüber der 7+3-Standardchemotherapie (p=0,003, ITT). Die Per-Protokoll-Analyse bestätigt die Robustheit der Primäranalyse und zeigte eine signifikante 32%ige Risikoreduktion unter CPX-351 verglichen mit der 7+3-Standardtherapie (p=0,004).

Wurden die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert, war das Mortalitätsrisiko in der CPX-351-Gruppe sowohl in der ITT- als auch der Per-Protokoll-Analyse um etwa 20% niedriger als nach der 7+3-Standardtherapie. Der Unterschied zugunsten von CPX-351 erreichte in diesen Analysen allerdings nicht das Signifikanzniveau.

Eine Effektmodifikation durch den Stratifizierungsfaktor AML-Typ ist bei dem Endpunkt Gesamtüberleben nicht nachweisbar.

Morbidität

Das ereignisfreie Überleben war nach Therapie mit CPX-351 über alle Analysen hinweg signifikant länger als nach der 7+3-Standardtherapie. Bei den Patienten der ITT-Population war das Risiko in der CPX-351-Gruppe 26% niedriger als in der Kontrollgruppe (p=0,011). Die Per-Protokoll-Analyse bestätigt die Überlegenheit von CPX-351 im Vergleich zur Standardtherapie (p=0,005).

Die Robustheit der Primäranalyse wird durch die *a priori* geplante Auswertung nach Zensierung zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation bestätigt. Es zeigt sich ein signifikant längeres ereignisfreies Überleben der Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe (p=0,014 ITT, p=0,007 Per-Protokoll-Auswertung). Das Risiko für ein Ereignis wurde durch CPX-351 signifikant um 26% (ITT) bzw. 30% (Per-Protokoll) vermindert.

Die Remissionsdauer bzw. das krankheitsfreies Überleben war in der CPX-351-Gruppe etwa länger als in der 7+3-Gruppe, der Behandlungseffekt war allerdings nicht statistisch signifikant.

Der Anteil der Patienten, die auf die Induktionstherapie mit oder ohne hämatologische Erholung angesprochen haben (Komplettremission, CR + CRi), war nach Therapie mit CPX-351 signifikant höher als nach der 7+3-Chemotherapie (47,7% vs. 33,3%, p=0,008 ITT, 47,6% vs. 34,8%, p=0,024 Per-Protokoll-Auswertung). Die Mehrzahl dieser Patienten

erreichte eine Komplettremission mit vollständiger hämatologischer Erholung [29] und es zeigte sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von CPX-351 (p=0,020 ITT). Bei den Patienten der Per-Protokoll-Population wurde das prädefinierte Signifikanzniveau von 0,025 knapp verfehlt (p=0,037). Die Interaktionstests zeigen keine signifikante Effektmodifikation durch die Faktoren Alter und AML-Typ.

Mehr Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe waren in der Lage, sich einer potentiell kurativen Stammzelltransplantation zu unterziehen (34% vs. 25%, ITT). Der Unterschied war bei einseitiger (p=0,049) allerdings nicht zweiseitiger Testung (p=0,097) auf ein einem Niveau von 0,05 signifikant. Die Ergebnisse der Per-Protokoll-Auswertung sind der Primäranalyse gleichgerichtet. Der Prozentsatz der Stammzellempfänger war in der CPX-351-Gruppe etwa 9% höher als nach konventioneller Chemotherapie, der Behandlungseffekt zugunsten von CPX-351 war allerdings nicht signifikant (p=0,066, einseitig).

Lebensqualität

Es liegen keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Unerwünschte Ereignisse

Alle Patienten entwickelten mindestens ein UE und die meisten Patienten, unabhängig von ihrer Gruppenzuteilung, mindestens ein Grad 3-5 UE (92% CPX-351, 91% 7+3-Chemotherapie). Insgesamt zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen CPX-351 und der Kontrollgruppe.

Die therapiebedingte Mortalität (Grad 5 UE) betrug in beiden Gruppen etwa 20%. Schwerwiegende UEs traten bei den Patienten der CPX-351-Gruppe signifikant häufiger auf als in der 7+3-Gruppe (59% vs. 43%; RR 1,37 [95% KI 1,09, 1,72], p=0,008), wobei sich auf Ebene der PTs der SUE keine Unterschiede zwischen Gruppen gezeigt haben. Es ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung auch Ereignisse wie z.B. ein Fortschreiten der Erkrankung oder Krankenhauseinweisungen erfasst, die nicht als therapiebedingtes UE im engeren Sinne zu bewerten sind. Zudem wird mit den SUEs auch eine Verlängerung des stationären Aufenthaltes abgebildet. Daher ist dieses Ergebnis mit Vorsicht zu interpretieren und mit Unsicherheiten verbunden. Nur sehr wenige Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines UEs ab (2,0% CPX-351, 1,3% 7+3-Chemotherapie). Dies bedeutet, dass die höhere Inzidenz von SUEs in der CPX-351- vs. 7+3-Gruppe nicht dazu führt, dass nennenswert mehr Patienten die Therapie abbrechen.

Bis zum Datenschnitt am 31.12.2015 verstarben etwa 15,5% weniger Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe und der Unterschied zugunsten von CPX-351 war signifikant. Weniger Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe verstarben innerhalb von 60 Tagen (13,7% vs. 21,2%) und während der Behandlung (7,8% vs. 11,3%). Diese Unterschiede sowie die Zahl der frühen therapiebedingten Todesfälle (innerhalb von 60 Tagen in Zusammenhang mit

einem UE; 8,5% CPX-351, 7,9% 7+3-Chemotherapie) waren zwischen den Gruppen allerdings nicht signifikant.

Hinsichtlich der Gesamtzahl der UEs (Grad 1-5) ergab sich lediglich innerhalb der SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ ein signifikanter Gruppenunterschied zuungunsten von CPX-351 gegenüber der 7+3-Chemotherapie (81% vs. 64%; RR 1,26 [95% KI 1,1, 1,45], p=0,001), wobei der Großteil der Ereignisse eine milde Ausprägung (Grad 1 oder 2) hatte. Dieses Ergebnis hat keinen Einfluss auf die Nutzenbewertung von CPX-351, da angesichts der Schwere der Erkrankung AML nur mindestens schwere UEs zur Bewertung herangezogen werden (dies gilt nachfolgend gleichermaßen für andere Endpunkte, die UEs milder Ausprägung einschließen).

Die Inzidenz häufiger, schwerer bis fataler UEs (Grad 3-5) getrennt nach SOK unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. Am häufigsten betrafen die Grad 3-5 UEs unabhängig von der Gruppenzuteilung die SOKs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (69% CPX-351, 72% 7+3 Chemotherapie) sowie Infektionen und parasitäre Erkrankungen (55% vs. 51%). Diese UEs sind bei einer zytotoxischen Chemotherapie zu erwarten.

Febrile Neutropenie war das mit Abstand häufigste schwere UE (Grad 3-5) und trat mit etwa 70% der Patienten in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar häufig auf. Schwere Bakteriämien (RR 4,94 [95% KI 1,46, 16,71], p=0,006) und Hypotonien (RR 8,88 [95% KI 1,14, 69,27], p=0,02) traten unter CPX-351 signifikant häufiger auf als unter der 7+3-Chemotherapie (jeweils Grad 3-5). Die meisten Fälle von Bakteriämie wurden während der ersten Induktion beobachtet (7.2% CPX-351, 1.3% CPX-351) und der Unterschied war signifikant zu Ungunsten von CPX-351 (RR 5,43 [95% KI 1,22, 24,08], p=0,02). Nach der ersten Induktion traten Bakterämien nur noch vereinzelt auf. Hinsichtlich der Bakterämien ist zu berücksichtigen, dass der Endpunkt nicht alle Bakterämien erfasst wie z.B. erregerspezifische Bakterämien und daher mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist. Grad 3-5 Hypotonien entwickelten nur insgesamt 10 Patienten, darunter 8 Grad 3-Ereignisse, sodass dieses Ergebnis von fraglicher klinischer Relevanz ist. Darüber hinaus ist der Unterschied der Grad 3 Hypotonien (bei mindestens 3 % der Patienten) in der größeren Safetypopulation nicht mehr signifikant und somit zu vernachlässigen. Da sich die Inzidenz von Grad 3-5 UEs auf der jeweiligen SOK-Ebene („Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ bzw. „Gefäßerkrankungen“) nicht zwischen den Gruppen unterscheidet, wird nicht angenommen, dass diese Ergebnisse auf Basis singulärer PTs den nachgewiesenen Zusatznutzen von CPX-351 im Sinne eines verlängerten Überlebens einschränken könnten.

Hinsichtlich der Inzidenz von SUEs (PT, bei mindestens 2% der Patienten) ergaben sich bei den ausgewerteten UEs keine signifikanten Gruppenunterschiede. Die Zahl der Sepsis-bedingten Todesfälle war in der CPX-351-Gruppe nummerisch höher als in der Kontrollgruppe, der Unterschied war jedoch nicht signifikant (4,6% vs. 1,3%; RR 3,46 [95% KI 0,73, 16,36], p=0,173). Die Inzidenz anderer fataler UEs (PT, bei mindestens 1% der Patienten) unterschied sich im Gruppenvergleich nicht signifikant.

Die nachträglichen Auswertungen getrennt nach 1. und 2. Induktion bzw. Konsolidierung zeigen mit Ausnahme des singulären PTs Bakteriämie (siehe oben) keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Die meisten der Bakterämiefälle sind während der ersten Induktion aufgetreten. Wie zu erwarten war die Toxizität (Grad 3-4) beider Therapien im ersten Zyklus am höchsten.

Infektionen, Blutungsereignisse sowie kardiale und gastrointestinale Erkrankungen waren als UEs von besonderem Interesse vordefiniert.

Erwartungsgemäß traten Infektionen (Grad 1-5) bei mehr als 90% der Patienten unabhängig von der Gruppenzuteilung sehr häufig auf. Eine febrile Neutropenie war das mit Abstand am häufigsten aufgetretene UE (etwa 70% in beiden Gruppen). Bei der Mehrzahl der Infektionen handelte es sich um Grad 3-5 UEs (84% CPX-351, 86% 7+3-Chemotherapie), die mehrheitlich bakteriell bedingt (54% bzw. 51%) und somit in der Regel gut behandelbar sein dürften (unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands der Patienten). Die Inzidenz schwerwiegender (25% vs. 17%; RR 1,44 [95% KI 0,93, 2,25], p=0,122) und fataler Infektionen (25% vs. 17%; RR 2,47 [95% KI 0,79, 7,7], p=0,17) war in der CPX-351-Gruppe etwas höher als in der Kontrollgruppe, die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant. Pneumonie (20% CPX-351, 15% 7+3 Chemotherapie), Sepsis (9,2% vs. 7,3%) und Bakteriämie (9,8% bzw. 2,0%; siehe oben) wurden in beiden Gruppen häufig als schweres, Grad 3-5 UE berichtet.

Bei Betrachtung aller Schwergrade traten Blutungsereignisse in der CPX-351-Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe (74,5% vs. 59,8%; RR 1,25 [1,07, 1,47], p=0,007). Der größte Gruppenunterschied zuungunsten von CPX-351 zeigte sich hinsichtlich des UEs Nasenbluten (35,9% vs. 17,9%), welches mehrheitlich nur milder Ausprägung war. Nur zwei (1,3%) bzw. drei Patienten (2,0%) der CPX-351- bzw. 7+3-Chemotherapie-Gruppe entwickelten mindestens einmal eine schwere Epistaxis. Die Inzidenz schwerer Blutungsereignisse (Grad 3-5) unterschied sich im Gruppenvergleich nicht signifikant (12% CPX-351, 8,6% 7+3-Chemotherapie; RR 1,37 [95% KI 0,7, 2,69], p=0,449).

Bei etwa 40% der Patienten trat ungeachtet der Schwere und unabhängig von der Gruppenzuteilung mindestens ein kardiales UE auf. Die Herzerkrankungen waren bei 11% bzw. 14% der Patienten der CPX-351- bzw. Kontrollgruppe schwer (Grad 1-3; RR 0,8 [95% KI 0,44, 1,45], p=0,492). Dabei handelte es sich bei einem bzw. vier Patienten um ein fatales Ereignis und bei 7,2% bzw. 9.9% der Patienten waren die Ereignisse schwerwiegend. Keines der ausgewerteten, häufig aufgetretenen, schweren kardialen UEs (Grad 3-5) unterschied sich im Gruppenvergleich signifikant. Auch hinsichtlich der kardialen Auswurffraktion, die bei der Therapieplanung eine Rolle spielt, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Die Mehrzahl der Patienten beider Gruppen entwickelte mindestens ein gastrointestinales UE (92% CPX-351, 95% 7+3-Chemotherapie). Davon waren lediglich 15% bzw. 17% schwerer Ausprägung (Grad 3-5, RR 0,91 [95% KI 0,54, 1,53], p=0,755) und bei 3,9% bzw. 2,6% der Patienten waren diese schwerwiegend. Keines der gastrointestinalen Ereignisse führte zum Tod des Patienten. Das einzige Grad 3-5 UE, welches bei mehr als 5% der Patienten einer

Gruppe auftrat, war Diarrhoe. Mehr Patienten der 7+3- als der CPX-351-Gruppe entwickelten Diarrhoe Grad 3-5 (5,3% vs. 1,3%), der Unterschied erreichte mit p=0,06 allerdings nicht ganz das Signifikanzniveau.

Einige UEs wurden post-hoc als UEs von speziellem Interesse dargestellt.

Bei nur einem Patienten der 7+3-Gruppe trat eine schwere Grad 3 Arzneimittelüberempfindlichkeit auf. Anaphylaktische Reaktionen wurden nicht beobachtet.

Etwa die Hälfte der Patienten beider Gruppen entwickelte mindestens eine Gefäßerkrankung. Der Anteil Patienten mit Grad 3-4 Gefäßerkrankungen war in der CPX-351-Gruppe nummerisch allerdings nicht signifikant höher als in der Kontrollgruppe (18% vs. 11%; RR 1,73 [95% KI 0,98, 3,06], p=0,072). Unter den häufig aufgetretenen Grad 3-5 Gefäßerkrankungen (mindestens 5% der Patienten) traten die UEs Hypertonie (10% vs. 5,3%; RR 1, 97 [95% KI 0,87, 4,48], p=0,135) und Hypotonie (5,9% vs. 0,7%; RR 8,88 [95% KI 1,14, 69,27] p=0,02) bei den Patienten der CPX-351-Gruppe häufiger auf als in der Kontrollgruppe.

Ungeachtet der Schwere traten UEs innerhalb der SOK Erkrankungen des Nervensystems häufiger in der CPX-351- als der Kontrollgruppe auf, das Signifikanzniveau wurde allerdings nicht erreicht (67% vs. 56%; RR 1,2 [95% KI 0,1, 1,44], p=0,06). Der Anteil Patienten, die mindestens eine schwere Grad 3-5 Erkrankung des Nervensystems entwickelten, betrug 12% in der CPX-351-Gruppe und 8,6% in der Kontrollgruppe (RR 1,37 [95% KI 0,7, 2,69], p=0,449). Die Inzidenz schwerwiegender UEs das Nervensystem betreffend war unter CPX-351 signifikant höher als unter konventioneller Chemotherapie (7,8% vs. 2,0%; Kehrwert RR 0,25 [95% KI 0,07, 0,88], p=0,031). Die Betrachtung der schwerwiegenden UEs der SOK „Erkrankungen des Nervensystems“ bei mindestens 2 % der kompletten Safetypopulation (Tabelle 18, Modul 2.7.4 Summary of Clinical Safety) relativiert jedoch den aufgetretenen Schaden. Innerhalb der kompletten Safetypopulation zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Erkrankungen des Nervensystems (CPX-351: 16, 7+3: 4).

Die Rate von UEs in Zusammenhang mit Augenerkrankungen war in der CPX-351-Gruppe nummerisch allerdings nicht signifikant höher als in der 7+3-Chemotherapie-Gruppe (27% vs. 18%). Mehrheitlich handelte es sich dabei um milde oder mäßig schwere UEs. Potentiell lebensbedrohliche oder fatale, die Augen betreffende UEs sind bei keinem Patienten aufgetreten.

Der Prozentsatz der Patienten, die unter Therapie mit CPX-351 mindestens ein UE der Haut oder des Unterhautzellgewebes (Grad 1-5) entwickelt hatten, war mit p=0,001 signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der Schweregrad der meisten dieser UEs war mild bis mäßig. Bei nur 9,2% bzw. 5,3% der Patienten der CPX-351- bzw. Kontrollgruppe handelte es sich um schwere Ereignisse (Grad 3). Potentiell lebensbedrohliche (Grad 4), Grad 5-UEs oder schwerwiegende UEs der Haut und des Unterhautzellgewebes sind nicht aufgetreten.

Hinsichtlich der hämatologischen Toxizität in Zusammenhang mit Laborbefunden ergeben sich mit Ausnahme der Lymphopenie keine signifikanten Gruppenunterschiede. Schwere, Grad 3-Lymphopenien traten bei signifikant mehr Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe auf (57% vs. 43%; RR 1,32 [95% KI 1,05, 1,66], p=0,022). Demgegenüber war die Inzidenz potentiell lebensbedrohlicher, Grad 4-Lymphopenien in der Kontrollgruppe signifikant um 20% höher als in der CPX-351-Gruppe (27% vs. 47%; RR 0,57 [95% KI 0,42, 0,77], p=0,0004). Die Zeit bis zur Regeneration der Leukozyten- und Thrombozytenzahl nach der Induktion war in der CPX-351-Gruppe etwas länger als in der Kontrollgruppe. Aufgrund der längeren *in vivo* Persistenz der Wirkstoffe in der liposomalen (CPX-351) verglichen mit der konventionellen Formulierung ist dieses Ergebnis biologisch plausibel und könnte mit der besseren Wirksamkeit von CPX-351 in Zusammenhang stehen.

Tabelle 4-57: Zusammenfassung der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301

Studie CTLR0310-301	**CPX-351 vs. 7+3-Standardchemotherapie**	
Endpunkte	**Effektschätzer [95% KI]**	**p-Wert einseitig (zweiseitig post-hoc[c])**
Mortalität		
Gesamtüberleben (ITT)	HR 0.69 [0,52, 0,90] [a]	0,003 [b] (0,005) [c]
Gesamtüberleben (PP)	HR 0,68 [0,51, 0,90] [a]	0,004 [b]
Gesamtüberleben zensiert nach SZT (ITT)	HR 0,81 [0,60, 1,09] [a]	0,082 [b] (0,165) [c]
Gesamtüberleben zensiert nach SZT (PP)	HR 0,79 [0,58, 1,09] [a]	0,077 [b]
Morbidität		
Ereignisfreies Überleben (ITT)	HR 0,74 [0,58, 0,96] [a]	0,011 [b] (0,021) [c]
Ereignisfreies Überleben (PP)	HR 0,71 [0.54, 0.92] [a]	0,005 [b]
Ereignisfreies Überleben zensiert nach SZT (ITT)	HR 0,74 [0,56, 0,97] [a]	0,014 [b] (0,028) [c]
Ereignisfreies Überleben zensiert nach SZT (PP)	HR 0,70 [0.53, 0.94] [a]	0,007[a]
Remissionsdauer bzw. krankheitsfreies Überleben (ITT)	HR 0,77 [0,47, 1,26] [a]	0,147 [b] (0,294) [c]
Remissionsdauer bzw. krankheitsfreies Überleben (PP)	HR 0,70 [0,42, 1,17] [a]	0,086[a]
Komplettremission nach der Induktion (CR, ITT)	OR 1,69 [1,03, 2,78] [a]	0,020[b]
Komplettremission mit und ohne vollständige Erholung nach der Induktion (CR + CRi, ITT)	OR 1,77 [1,11, 2,81] [a]	0,008[b]
Komplettremission nach der Induktion (CR, PP)	OR 1,61 [0,96, 2,72] [a]	0,037[b]
Komplettremission mit und ohne vollständige Erholung nach der Induktion (CR+CRi, PP)	OR 1,64 [1,01, 2,67] [a]	0,024[b]
Rate der Stammzellempfänger (ITT)	OR 1,54 [0,92, 2,56] [a]	0,049[b] (0,097) [c]
Rate der Stammzellempfänger (PP)	OR 1,50 [0,88, 2,56] [a]	0,066[b]
Unerwünschte Ereignisse (beschränkt auf zusammenfassende Endpunkte, UEs per SOK, vordefinierte UEs von besonderem Interesse und im Gruppenvergleich signifikante Grad 3-5 UEs und SUEs)		
Patienten mit UE	RR 1 [0,97, 1,03]	1[d]
Patienten mit schweren UEs (Grad 3-5):	RR 1,02 [0,94, 1,1]	0,6866[d]
Grad 3	RR 0,91 [0,75, 1,11]	0,3545[d]
Grad 4	RR 1,54 [0,86, 2,77]	0,1791[d]
Grad 5 (Tod)	RR 1,06 [0,67, 1,66]	0,8857 [d]
Patienten mit SUE	RR 1,37 [1,09, 1,72]	0,0082 [d]
Patienten mit UEs, die zum Studienabbruch führen	RR 1,48 [0,25, 8,74]	0,8104 [d]
Tod innerhalb von 1-60 Tagen	RR 0,64 [0,39, 1,07]	0,0973[d]
Tod innerhalb von 1-60 Tagen in Zusammenhang mit UE	RR 1,07 [0,50, 2,27]	1[d]

Studie CTLR0310-301	**CPX-351 vs. 7+3-Standardchemotherapie**	
Endpunkte	**Effektschätzer [95% KI]**	**p-Wert einseitig (zweiseitig post-hoc[c])**
Tod während der Behandlung	RR 0,7 [0,35, 1,41]	0,335[d]
Inzidenz von Grad 3-5 UEs pro SOK (mindestens 5% der Patienten)		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	RR 0,96 [0,83, 1,11]	0,618[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR 1,08 [0,87, 1,33]	0,566[d]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR 0,89 [0,61, 1,30]	0,603[d]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR 0,91 [0,6, 1,37]	0,682[d]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	RR 0,91[0,54, 1,53]	0,755[d]
Untersuchungen	RR 1,19 [0,68, 2,05]	0,626[d]
Gefäßerkrankungen	RR 1,73 [0,98, 3,06]	0,072[d]
Herzerkrankungen	RR 0,8 [0,44, 1,45]	0,492[d]
Erkrankungen des Nervensystems	RR 1,37 [0,7, 2,7]	0,449[d]
Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	RR 1,73 [0,75, 4]	0,268[d]
Psychiatrische Erkrankungen	RR 0,61 [0,23, 1,42]	0,267[d]
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	RR 0,88 [0,35, 2,21]	0,808[d]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR 0,99 [0,38, 2,56]	1[d]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	RR 1,23 [0,49, 3,32]	0,798[d]
Inzidenz von Grad 5 UEs pro SOK (mindestens 1% der Patienten)	RR 1,06 [0,67, 1,67]	0,886[d]
Herzerkrankungen	RR 0,25 [0,03, 2,18]	0,213[d]
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	RR 0,89 [0,37, 2,13]	0,817[d]
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	RR 2,47 [0,79, 7,7]	0,17[d]
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	RR 0,99 [0,20, 4,81]	1[d]
Erkrankungen des Nervensystems	RR 1,97 [0,37, 10,62]	0,695[d]
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	RR 0,4 [0,08, 2,00]	0,281[d]
Inzidenz von SUEs per PT (mindestens 2% der Patienten und p<0,05)		Bei keinem der ausgewerteten UEs (PTs) zutreffend (Fisher`s exact test)
Grad 3-5 Bakteriämie	RR 4,94 [1,46, 16,71]	0,006[d]
Grad 3-5 Hypotonie	RR 8,88 [1,14, 69,27]	0,02[d]

Studie CTLR0310-301	**CPX-351 vs. 7+3-Standardchemotherapie**	
Endpunkte	**Effektschätzer [95% KI]**	**p-Wert einseitig (zweiseitig post-hoc[c])**
UE von besonderem Interesse (*a priori*)		
Infektionen: Grad 3-5	RR 1,07 [0,87, 1,33]	0,566[d]
Schwere bakterielle Infektionen: Grad 3-5	RR 1,05 [0,85, 1,30]	0,731[d]
Schwere virale Infektionen: Grad 3-5	RR 1,48 [0,25, 8,74]	1[d]
Schwere Pilzinfektionen: Grad 3-5	RR 1,23 [0,50, 3,04]	0,809[d]
Blutungsereignisse: Grad 3-5	RR 1,37 [0,7, 2,69]	0,449[d]
Herzerkrankungen: Grad 3-5	RR 0,8 [0,44, 1,45]	0,492[d]
Gastrointestinale UEs: Grad 3-5	RR 0,91 [0,54, 1,53]	0,755[d]
UEs von speziellem Interesse (post-hoc)		
Auswurffraktion vermindert: Grad 3-5	RR 0,99 [0,38, 2,56]	1[d]
Übelkeit Grad 3-5	RR 0,99 [0,10, 9,38]	1[d]
Erbrechen: Grad 3-5	n. b.	-
Arzneimittelüberempfindlichkeit: Grad 3-5	Nur ein Ereignis	
SOK „Gefäßerkrankungen“: Grad 3-5 Hypotonie siehe oben	RR 1,73 [0,98, 3,06]	0,072[d]
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: Grad 3-5	RR 1,37 [0,7, 2,69]	0,449[d]
SOK „Erkrankungen des Nervensystems“: SUE	RR 3,95 [1,14, 13,71]	0,031[d]
SOK „Augenerkrankungen“: Grad 3-5	Nur 2 Ereignisse	
SOK „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“: Grad 3-5	RR 1,73 [0,75, 3,4]	0,268[d]
Schwerste, aufgetretene hämatologische Toxizität		
Lymphopenie Grad 3	RR 1,32 [1,05, 1,66]	0,022[d]
Lymphopenie Grad 4	RR 0,57 [0,42, 0,77]	0,0004[d]

a: Stratifizierter Log-Rank-Test.

b: Einseitiger Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Alter und AML-Typ.

c: Mit der zweiseitigen Signifikanztestung wurde einer Auflage der EMA entsprochen.

d: Zweiseitige p-Werte mittels Fisher Exact Test.

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 4-58: 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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie,

2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-59: 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 4-60: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-61: 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 4-62: 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 4.3.1.3.7.***

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 0. 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 0.

Tabelle 4-63: 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 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in 0. 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 0.

Tabelle 4-65: 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.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***
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 4-66: 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.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.7.***

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.

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von CPX-351 wurde eine randomisiert kontrollierte Studie der Evidenzstufe 1b herangezogen (Zulassungsstudie CLTR0310-301). Die Studie CLTR0310-301 ist hinsichtlich der Patientenpopulation, Studiendauer, Art der Intervention und Endpunkte zur Bewertung von CPX-351 geeignet und erlaubt eine valide Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens von CPX-351 im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Auswahl und Operationalisierung der Endpunkte stehen mit der internationalen AML-Leitlinie der ELN im Einklang [4]. Daten zur

Symptomatik oder Lebensqualität wurden in der Studie nicht erhoben. Das ELN adressiert die Lebensqualität in der aktuell gültigen Leitlinie. Die Lebensqualität zählt allerdings nicht zu den Endpunkten, die in Phase 3-Studien standardmäßig erhoben werden sollten, und eine Operationalisierung ist nicht angegeben [4].

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen und Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [3]. Dementsprechend gilt bei „Orphan"-Arzneimitteln diejenige medizinische Intervention als Vergleichstherapie, die in der Zulassungsstudie geprüft wurde. Die in der Studie eingesetzte 7+3-Induktion ist international als Therapie der Wahl anerkannt. Bei älteren Patienten mit intensiver Therapiemöglichkeit und intermediärer oder ungünstiger Prognose nach der Induktion empfiehlt die deutsche Leitlinie keine Chemokonsolidierung sondern eine allogene Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie. Erfahrungsgemäß ist diese Therapie auch bei therapieassoziierter AML geeignet. Bei älteren Patienten mit ungünstigen Risikofaktoren kommt u.a. eine zytoreduktive Salvage-Therapie infrage [8]Da es für Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet nach wie vor keine Standard-Chemokonsolidierung gibt und es ethisch nicht vertretbar gewesen wäre, den Patienten der Kontrollgruppe bei insgesamt gutem Allgemeinzustand eine intensive Chemotherapie mit Aussicht auf ein längeres Überleben vorzuenthalten, ist die im Kontrollarm der Studie CLTR0310-301 geprüfte Art der Konsolidierung angemessen und zur Beantwortung der Fragestellung geeignet. Dies gilt umso mehr als die gewählte Konsolidierung durch Leitlinien (NCCN) gestützt wird [12] und auch die EMA diese als begründete Option einstuft [61].

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde trotz des offenen Designs als niedrig eingestuft, da es sich um eine adäquat durchgeführte randomisiert kontrollierte, vergleichende Studie handelt. Das Verzerrungspotential des patientenrelevanten Endpunkts Gesamtüberleben wurde als niedrig eingestuft, da es sich um einen eindeutig objektivierbaren Endpunkt handelt, auf den das offene Design der Studie keinen Einfluss hat. Die Endpunkte Tumoransprechen und Auftreten von Rezidiven basieren auf Laboruntersuchungen, die durch die fehlende Verblindung ebenfalls nicht verzerrt werden. Hinsichtlich der Rate der Stammzelltransplantationen kann nicht völlig ausgeschlossen werden, dass die Kenntnis der Gruppenzuteilung die Ärzte in ihrer Entscheidung, eine Stammzelltransplantation einzuleiten, beeinflusst haben könnte. Zudem ist die Stammzelltransplantation stark von patienten-individuellen Faktoren abhängig. Dies gilt gleichermaßen für die Konsolidierung.

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung und ist somit validiert. Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens oder Schadens von CPX-351 gegenüber der Vergleichstherapie wurden schwere und schwerwiegende UEs einschließlich fatale Ereignisse sowie Ereignisse, die zum Abbruch der Behandlung führten, herangezogen. Bei Interventionen, die „harte" Endpunkte wie das Gesamtüberleben beeinflussen, ist dies angemessen. Für UE Grad ≥3 und SUE liegen klar definierte Kriterien vor, die eine objektive Bewertung erlauben. Daher führt das offene Design der Studie bei diesen Endpunkten nicht

per se zu einer relevanten Verzerrung. Mehr Patienten der CPX-351- als der 7+3-Gruppe waren in der Lage, sich der Konsolidierung zu unterziehen. Ein Grund hierfür war, dass die kummulative Dosis an Daunorubicin und Cytarabin deutlich geringer unter CPX-351 als unter 7+3 war, was zusätzlich einen positiven Einfluß auf die Verträglichkeit haben könnte und eine kurative HCT oder Konsolidierung ermöglichen könnte. Die Möglichkeit der Konsolidierung hing daher vom Erfolg oder Misserfolg der Induktion sowie deren Verträglichkeit ab. Dies kann die Ergebnisse zuungunsten derjenigen Intervention verzerren, die wirksamer und/oder besser verträglich ist und als Folge dessen eine intensivere Therapie erlaubt. Daher wurde das Verzerrungspotential für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft.

Die Aussagekraft der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301 ist insgesamt hoch. Die Ergebnisse der Studie erlauben eine valide Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von CPX-351 im gegenständlichen Anwendungsgebiet.

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.

Bei CPX-351 handelt es sich um eine liposomale Formulierung aus Daunorubicin und Cytarabin in einem optimierten molaren Verhältnis von 1:5. Da die Liposomen im Knochenmark länger persistieren als konventionelle Formulierungen und die Wirkstoffe kontinuierlich in optimierten Mengen freisetzen, kann CPX-351 in niedrigeren Dosen eingesetzt werden als herkömmliches Cytarabin und Daunorubicin. Der Entwicklung von CPX-351 lag die Annahme zugrunde, dass die längere Persistenz von CPX-351 im Knochenmark einerseits die anti-leukämische Wirkung von Daunorubicin und Cytarabin verstärkt, andererseits das blutbildende System stärker unterdrückt werden könnte.

CPX-351 ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens zugelassen. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen von CPX-351 durch die Zulassung als belegt.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von CPX-351 zur Behandlung älterer Patienten mit neu diagnostizierter sekundärer AML mit ungünstiger Prognose, die für eine intensive Chemotherapie infrage kommen. Die intensive Chemotherapie hat bei dafür geeigneten AML-Patienten eine kurative Intention [8] Während in der Vergangenheit intensive Chemotherapien bei älteren AML-Patienten eher zurückhaltend eingesetzt wurden, liegt inzwischen Evidenz vor, dass auch ältere Patienten in gutem Allgemeinzustand von einer intensiven Therapie inklusive Stammzelltransplantation profitieren können [7]. Allerdings überleben nur wenige ältere Patienten jenseits von 64 Jahren mit AML langfristig [8] Patienten mit AML-MRC oder therapieinduzierter AML haben im Vergleich zu Patienten mit *de novo* AML eine besonders schlechte Prognose und diese stellen weiterhin eine therapeutische Herausforderung dar [57]. Bei älteren Patienten in gutem Allgemeinzustand werden nach Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie Langzeitremissionen von etwa 30% erreicht [8].

Bei AML-Patienten ist das primäre Ziel einer intensiven Chemotherapie je nach Eignung und Prognose gefolgt von einer Stammzelltransplantation die Heilung. Bei älteren Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet mit Hochrisiko-AML und besonders schlechter Prognose stellen eine Langzeitremission und ein verlängertes Überleben jedoch für die Mehrzahl der Patienten realistischere Therapieziele dar.

Grundlage der Bewertung bildet die randomisierte Studie CLTR0310-301, die einen direkten Vergleich zwischen liposomalen Cytarabin/Daunorubicin (CPX-351) und konventionellem Cytarabin und Daunorubicin erlaubt. Trotz des offenen Designs ist die Aussagekraft der Studie hoch und für eine valide Beurteilung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von CPX-351 geeignet. Bei der Mehrzahl der patientenrelevanten Endpunkte handelt es sich objektive Parameter ohne subjektive Komponente, auf die das offene Design der Studie keinen Einfluss hat und keine relevante Verzerrung darstellt.

Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von CPX-351 gegenüber der Vergleichstherapie

Mortalität

Aus der Studie CLTR0310-301 ergibt sich ein **beträchtlicher** patientenrelevanter Zusatznutzen von CPX-351 gegenüber der Vergleichstherapie bei älteren Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine gegenüber der Vergleichstherapie bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 2 Absatz 3 erreicht wird, u.a. eine moderate Verlängerung der Lebensdauer. Seit den 70er Jahren wurden mehrere Strategien klinisch erprobt, mit dem Ziel, die Wirksamkeit des 7+3 Schemas zu verbessern, jedoch hat keiner der Versuche die Gesamtüberlebensrate (OS) signifikant erhöht oder die medikamentenbedingte Toxizität gesenkt [71, 72]. Die Therapie mit CPX-351 verminderte erstmalig das Mortalitätsrisiko signifikant um 31% gegenüber der 7+3-Standardchemotherapie (HR 0,69 [95% KI 0,52, 0,90] p=0,005). Die Patienten der CPX-351-Gruppe lebten im Median 3,6 Monate länger als die Patienten der Kontrollgruppe. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren etwa doppelt so viele Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe noch am Leben (32,0% vs. 15,4%). Bei der Bewertung des Überlebensvorteils durch CPX-351, die mit 3,6 Monaten nur moderat erscheint, ist zu berücksichtigen, dass es sich um eine Patientenpopulation mit sehr schlechter Prognose und einem hohen, bislang ungedeckten therapeutischen Bedarf handelt. Nach einer retrospektiven Untersuchung überleben ältere Patienten (65-75 Jahre) mit sekundärer AML nach Behandlung im Median nur sechs Monate und nach intensiver Chemotherapie nur 5,4 Monate. Nur 5% der intensiv behandelten Patienten überlebten langfristig [13]. Die mediane Überlebenszeit von 5,4 Monaten stimmt gut mit derjenigen der Patienten der 7+3-Gruppe der CPX-351-Studie von 5,95 Monaten überein (unter der Einschränkung, dass sich der Wert von 5,4 Monaten auf retrospektive Daten bezieht). Daher ist der Effekt von CPX-351 auf das Gesamtüberleben bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet klinisch relevant.

Wurden die Patienten zum Zeitpunkt einer Stammzelltransplantation zensiert, verminderte CPX-351 tendenziell das Mortalitätsrisiko um 19%, der Behandlungseffekt fiel jedoch nicht signifikant aus. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 43,8% der Patienten der CPX-351-Gruppe im Vergleich zu 32,1% der Patienten der Kontrollgruppe noch am Leben.

Der Überlebensvorteil zugunsten von CPX-351 gegenüber der Standard-Chemotherapie war bei Stammzellempfängern besonders deutlich. Während das mediane Überleben in der Kontrollgruppe 10,25 Monate betrug, war zum Zeitpunkt des Datenschnitts der Median in der CPX-351-Gruppe noch nicht erreicht. Dieser Unterschied ist per Augenschein klinisch sehr relevant, durch den Bruch der Randomisierung allerdings potentiell hoch verzerrt. Die Stammzelltransplantation ist bei AML-Patienten Teil des therapeutischen Gesamtkonzepts und die Ergebnisse sind daher für den klinischen Versorgungsalltag von Bedeutung.

Morbidität

Die Ergebnisse der patientenrelevanten sekundären Endpunkte ereignisfreies Überleben und Rate der Komplettremissionen bestätigen die Wirksamkeit von CPX-351 gegenüber der Standard-Chemotherapie und zeigen einen signifikanten Behandlungseffekt von CPX-351 verglichen mit der konventionellen Chemotherapie. Hinsichtlich des Endpunkts Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben) betrug der Unterschied zugunsten von CPX-351 23% im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie, dieser war allerdings nicht signifikant und von fraglicher klinischer Relevanz. Der Prozentsatz der Stammzellempfänger war in der CPX-351-Gruppe fast 10% höher als in der Kontrollgruppe, der Unterschied erreichte allerdings ebenfalls nicht das Signifikanzniveau (zweiseitiger Test). Daher zeigt sich über alle Wirksamkeitsendpunkte hinweg ein positiver Effekt von CPX-351 im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie, der die Robustheit des Behandlungseffekts von CPX-351 stützt.

Unerwünschte Ereignisse

Da CPX-351 die Gesamtmortalität als „harten“ Endpunkt vermindert, können nur schwere oder schwerwiegende UEs das Risiko-Nutzen-Verhältnis von CPX-351 verändern. Daher werden nur diese UEs zur Bewertung herangezogen.

Alle Patienten entwickelten ungeachtet der Gruppenzuteilung mindestens ein UE und mehr als 90% mindestens ein schweres UE (Grad 3-5). Das häufigste schwere UE (Grad 3-5) war in beiden Gruppen erwartungsgemäß eine febrile Neutropenie, die bei etwa 70% der Patienten auftrat. Bei nur drei Patienten (2,0%) der CPX-351-Gruppe und zwei Patienten (1,3%) der 7+3-Gruppe führten UEs zum Studienabbruch. Deutlich mehr Patienten der 7+3- als der CPX-351-Gruppe verstarben frühzeitig innerhalb von 60 Tagen nach der Randomisierung (21,2% vs. 13,7%), der Unterschied erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau. Tödliche Grad 5 UEs wurden in beiden Gruppen vergleichbar häufig beobachtet (20% vs. 19%). Daher scheint das längere Überleben der mit CPX-351 behandelten Patienten nicht durch eine unterschiedliche Inzidenz von Grad 5 UEs bedingt zu sein aber stattdessen auf das längere Gesamtüberleben unter CPX-351.

Insgesamt verstarben signifikant mehr Patienten unter 7+3 als unter CPX-351 (84,8% 7+3 vs. 69,3% CPX-351), RR 0,82 [95% KI 0,72, 0,93] p=0,002.

Schwerwiegende UEs sowie schwerwiegende Erkrankungen des Nervensystems traten in der CPX-351-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Als erwartete UEs waren Infektionen, Blutungsereignisse sowie kardiale und gastrointestinale Nebenwirkungen im Studienprotokoll als UEs von besonderem Interesse vordefiniert. Das Ausmaß der Myelosuppression wurde insbesondere während der Behandlung engmaschig überwacht. Die Rate schwerer (Grad 3-5) Infektionen und parasitärer Erkrankungen, Herzerkrankungen und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts nach SOK unterschied sich im Gruppenvergleich nicht. Die *a priori* geplanten Analysen aller Infektionen sowie Blutungs- und kardialen Ereignisse ungeachtet der SOK zeigte hinsichtlich der Inzidenz schwerer, Grad 3-5 UEs keine

signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Schwere Grad 3-5 Bakteriämie und Hypotonie wurden in der CPX-351-Gruppe häufiger als in der 7+3-Gruppe berichtet. Da sich die Inzidenzen auf SOK-Ebene, d.h., „Infektionen und parasitäre Erkrankungen" bzw. „Gefäßerkrankungen" nicht zwischen den Gruppen unterscheiden und zudem durch die vorliegende Operationalisierung (PT) nicht alle Bakterämien erfasst werden, erscheint es nicht gerechtfertigt aus diesen singulären PTs einen Schaden von CPX-351 abzuleiten.

Schwere Lymphopenien (Grad 3) wurden in der CPX-351-Gruppe häufiger beobachtet als in der Kontrollgruppe. Allerdings steht diesem Ergebnis eine höhere Rate von potentiell lebensbedrohlichen Grad 4 Lymphopenien in der Kontrollgruppe gegenüber, die das Ergebnis hinsichtlich der Grad 3-Ereignisse aufwiegt.

Es ergeben sich hinsichtlich der Inzidenz von SUE sowie schwerwiegenden Erkrankungen des Nervensystems Anhaltspunkte für einen geringen Schaden von CPX-351 im Vergleich zur 7+3-Chemotherapie. Hinsichtlich der höheren SUE-Rate in der CPX-351-Gruppe ist zu berücksichtigen, dass nach Vorgabe der FDA alle Krankenhauseinweisungen als SUE zu berichten waren. Der Endpunkt ist daher potentiell hoch verzerrt, da in der vorliegenden Operationalisierung auch Ereignisse erfasst werden, die nicht durch ein UE bedingt sind, wie z.B. ein Fortschreiten der AML. Die Tatsache, dass sich die Inzidenz schwerer Grad 3-5 UEs im Gruppenvergleich nicht unterschied, relativiert die höhere Inzidenz des potentiell hoch verzerrten Endpunkts SUE in der CPX-351-Gruppe. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass sich UEs und Symptome der Grunderkrankung bei AML nicht immer klar voneinander abgrenzen lassen. Da die Studie nur in Einzelfällen aufgrund eines UEs abgebrochen werden musste (gesamt n=5, 1,6%), sind auch die schweren und schwerwiegenden UEs bei der Mehrzahl der Patienten kontrollierbar, obwohl nach wie vor ein Teil der Patienten therapiebedingt verstirbt. Die Rate der fatalen Grad 5 UEs war in beiden Gruppen annähernd identisch (20% CPX-351, 19% 7+3), während weniger Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe früh innerhalb von 60 Tagen verstarben (13,7% vs. 21,2%).

Die Nebenwirkungen von CPX-351 entsprechen dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Daunorubicin und Cytarabin und es ergeben sich keine Hinweise auf bislang unbekannte UEs. Wie bereits in Abschnitt 4.4.1 diskutiert, könnte die höherer Inzidenz einiger weniger UEs in der CPX-351-Gruppe Folge einer besseren Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit der Therapie sein, die es mehr Patienten der CPX-351- als der Kontroll-Gruppe ermöglicht hat, die Chemotherapie planmäßig zu beenden. Auf Basis der Post-hoc-Analysen getrennt nach Behandlungsphase scheint dies allerdings nur eine untergeordnete Rolle zu spielen. Es deutet sich zwar bei einzelnen UEs/SUEs ein Nachteil von CPX-351 an, die Patienten der CPX-351-Gruppe sind aber insgesamt nicht häufiger als die Patienten der Kontrollgruppe von schweren Grad 3-5 UEs betroffen. Hinsichtlich der Grad 3-5 PTs Bakteriämie und Hypotonie, die unter CPX-351 häufiger als unter der 7+3-Chemotherapie beobachtet wurden, ist zu berücksichtigen, dass diese mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind. Bei der Bewertung der Schadensaspekte ist weiterhin zu berücksichtigen, dass bei den Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet mit besonders schlechter Prognose bislang keine Chemotherapie, speziell keine Chemokonsolidierung, allgemein anerkannt ist. Zudem ist zu

beachten, dass die Therapie in beiden Gruppen nur in Einzelfällen aufgrund eines UEs abgebrochen wurde, d.h., die UEs in der Regel kontrollierbar waren. Das Ausmaß des potentiellen Schadens von CPX-351 kann daher den durch CPX-351 erreichten Überlebensvorteil keinesfalls aufwiegen.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf jüngere Patienten

An der Studie CLTR0310-301 nahmen nur Patienten im Alter zwischen 60 und 75 Jahren teil. Ältere Patienten haben eine schlechtere Prognose als jüngere Patienten mit AML, der Effekt des Alters wird allerdings durch andere Faktoren wie AML–Typ, Allgemeinzustand, Komorbidität und im Alter häufiger auftretende zytogenetische Anomalien beeinflusst [4]. Daher sollte das Alter allein nicht therapieentscheidend sein, sondern andere Krankheitsmerkmale wie das zytogenetische Risiko [4, 30]. Patienten mit t-AML und s-AML haben insgesamt eine vergleichbar schlechte Prognose unabhängig vom Alter [23]. Zur Therapieplanung wird zunehmend das biologische anstelle des kalendarischen Alters der Patienten herangezogen. Dies schließt die deutsche Leitlinie ein [8]. Die früheren Vorbehalte, ältere Patienten intensiv zu therapieren, werden zunehmend abgebaut, wie eine jüngst revidierte kanadische Konsensus-Leitlinie zeigt [7]. Gerade in Deutschland werden mit ca. 71% vergleichsweise viele Patienten mit intensiver Chemotherapie bei AML behandelt [66]. Ältere Patienten mit Hochrisiko AML, die eine intensive Chemotherapie erhalten, verzeichnen gleiche Responseraten (CR und CRi) wie jüngere Hochrisiko AML Patienten [23]. Ausgenommen Patienten mit hoher Komorbidität und Patienten mit ungünstiger Zytogenetik, bei denen eine Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, kann bei allen Patienten unter 80 Jahren eine intensive Induktionstherapie angezeigt sein [7]. Die aktuelle Version der ELN-Leitlinie (2017) sieht insbesondere hinsichtlich der Induktion keine strikte Altersbeschränkung mehr vor, da auch ältere Patienten in gutem Allgemeinzustand bei geringer Komorbidität von einer intensiven Chemotherapie profitieren können [4]. Die Empfehlungen der deutschen Leitlinie zur Induktions- und Konsolidierungstherapie mit kurativer Intention sind bei jüngeren und älteren Patienten nahezu identisch. Bei älteren Patienten mit günstiger Prognose kann neben Cytarabin in hoher Dosierung auch intermediär dosiertes Cytarabin eingesetzt werden [8].

Da das biologische Alter, der allgemeine Gesundheitszustand sowie die Prognose der Patienten anstelle des kalendarischen Alters therapieentscheidend sind, sind die Ergebnisse der Studie 0310-301 auch auf jüngere Erwachsene unter 60 Jahren im zugelassenen Anwendungsgebiet übertragbar, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind. Dies wird durch die Ergebnisse der Studie CLTR0310-205 gestützt, die zeigt, dass auch jüngere, bereits rezidivierte Patienten mit in der Regel ungünstiger Prognose von der Therapie mit CPX-351 profitieren. Zudem hat das Alter keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von CPX-351 (siehe Kapitel 4.3.1.2.1). Aus diesen Gründen ist die EMA der Überzeugung, dass eine Extrapolation der Daten aus der Zulassungsstudie auf Erwachsene unter 60 Jahren vorgenommen werden kann [15].

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie CLTR0310-310 fand in den USA und Kanada statt. Ursprünglich waren auch Zentren in Europa vorgesehen und das Design der Studie entspricht den in Europa gültigen Regularien und der GCP-Verordnung. Die Endpunkte wurden gemäß ELN-Leitlinie operationalisiert [4, 26]. Mit 86% war die überwiegende Mehrzahl der eingeschlossenen Patienten weiß. Es wird angenommen, dass sich die Versorgungsstandards bei AML zwischen den westlichen Industrienationen nicht grundsätzlich unterscheiden, zumindest nicht im Rahmen einer klinischen Studie gemäß GCP-Verordnung. Grundlage der Zulassung von CPX-351 in Europa bildet die pivotale Studie CLTR0301-301 und für die EMA war es nachvollziehbar, dass die Studie außerhalb von Europa stattgefunden hat [61]. Daher geht die EMA offensichtlich von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den europäischen Versorgungskontext aus. Demensprechend wird auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301 auf den deutschen Versorgungskontext angenommen.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von CPX-351 bei erwachsenen Patienten im gegenständlichen Anwendungsgebiet altersunabhängig als beträchtlich 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 4-67: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC)	Beträchtlich

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 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*

quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[16]) 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.

Im Dossier wurden Surrogatendpunkte, die sich auf das Tumoransprechen beziehen, sowie die Transplantationsrate berichtet. Zudem wurden zur Bewertung der Sicherheit einzelne Endpunkte herangezogen, die ausschließlich auf Laborparametern beruhen. In der Studie CLTR0310-301 wurde die Endpunkte Komplettremission, Rezidiv oder therapierefraktäre Erkrankung nicht symptombezogen sondern leitlinienkonform [4, 26] durch Untersuchungen des Blutbilds und des Knochenmarks erfasst. Adäquate Surrogatvalidierungen liegen für diese Endpunkte nicht vor. Sowohl das Tumoransprechen als auch eine Stammzelltransplantation sind für die Patienten jedoch von entscheidender Bedeutung, da sie die weiteren Therapieoptionen und die Prognose des Patienten mitbestimmen (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Der G-BA nimmt in einem früheren Verfahren wie folgt Stellung: „Aufgrund des potentiell kurativen Therapieanspruchs der in der […]-Studie durchgeführten Therapieregime zur Behandlung der zuvor unbehandelten akuten myeloischen Leukämie sind Rezidive bzw. das krankheitsfreie Überleben als Endpunkt für das Versagen des primären Therapieansatzes und damit der potentiellen Heilung der Erkrankung patientenrelevant“ [31].

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

Daher sind diese Endpunkte auch ohne Surrgatvalidierung für die Patienten aufgrund ihres besonderen Stellenwerts für Therapieentscheidungen oder die Stammzelltransplantation als potentiell kurative Therapieoption unmittelbar relevant.

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).

Studie CLTR0310-301:

- Studienbericht inklusive Studienprotokoll und statistischem Analyseplan [43]
- Studienregistereinträge [45, 53]
- Publikation der Studie [14]
- Statistische Zusatzanalysen der unerwünschten Ereignisse [70]

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), 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. European Medicines Agency, Public summary of opinion on orphan designation. Liposomal combination of cytarabine and daunorubicin for the treatment of acute myeloid leukaemia. EMA/COMP/911703/2011 Rev.1. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2012/02/WC500121701.pdf, [Aufgerufen am: 05.05.2018]. 2014

2. Gemeinsamer Bundesauschuss, Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009. Zuletzt geändert am 17. November 2017 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 11.04.2018 B2 in Kraft getreten am 12. April 2018. . URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1554/VerfO_2017-11-17_iK-2018-04-12.pdf, [Aufgerufen am: 14.05.2018]. 2018

3. Gemeinsamer Bundesauschuss, Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3518/2013-04-18_Anl2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf, [Aufgerufen am: 30.05.2018]. 2013

4. Dohner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R. et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood 2017; 129(4): 424-447.

5. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology - Acute Myeloid Leukemia. URL: https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018

6. Redaniel, M. T., Pulte, D., Jeffreys, M. Survival disparities by age and country of diagnosis for patients with acute leukemia. Leuk Lymphoma 2015; 56(10): 2787-92.

7. Brandwein, J. M., Zhu, N., Kumar, R., Leber, B., Sabloff, M. et al. Treatment of older patients with acute myeloid leukemia (AML): revised Canadian consensus guidelines. Am J Blood Res 2017; 7(4): 30-40.

8. DGHO, Leitlinie Akute Myeloische Leukämie. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/html/index.html, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2018

9. Lowenberg, B., Suciu, S., Archimbaud, E., Ossenkoppele, G., Verhoef, G. E. et al. Use of recombinant GM-CSF during and after remission induction chemotherapy in patients aged 61 years and older with acute myeloid leukemia: final report of AML-11, a phase III randomized study of the Leukemia Cooperative Group of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer and the Dutch Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group. Blood 1997; 90(8): 2952-61.

10. Lowenberg, E. C., Dielis, A. W., Meijers, J. C., ten Cate, H., Levi, M. [Better understanding of blood coagulation in vivo]. Ned Tijdschr Geneeskd 2009; 153(1-2): 30-7.

11. Estey, E., Dohner, H. Acute myeloid leukaemia. Lancet 2006; 368(9550): 1894-907.

12. O'Donnell, M. R., Tallman, M. S., Abboud, C. N., Altman, J. K., Appelbaum, F. R. et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017; 15(7): 926-957.

13. Boddu, P. C., Kantarjian, H. M., Ravandi, F., Garcia-Manero, G., Verstovsek, S. et al. Characteristics and outcomes of older patients with secondary acute myeloid leukemia according to treatment approach. Cancer 2017; 123(16): 3050-3060.

14. Lancet, J. E., Uy, G. L., Cortes, J. E., Newell, L. F., Lin, T. L. et al. CPX-351 (cytarabine and daunorubicin) Liposome for Injection Versus Conventional Cytarabine Plus Daunorubicin in Older Patients With Newly Diagnosed Secondary Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2018: Jco2017776112.

15. European Medicines Agency, CHMP assessment report; Procedure No. EMEA/H/C/004282/0000[Aufgerufen am: 15.05.2018]. 2018

16. Vardiman, J. W., Thiele, J., Arber, D. A., Brunning, R. D., Borowitz, M. J. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood 2009; 114(5): 937-51.

17. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Allgemeine Methoden. Version 5.0 vom 10.07.2017. URL: https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html, [Aufgerufen am: 21.04.2018]. 2017

18. European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, [Aufgerufen am: 04.05.2018]. 22.09.2017

19. Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Buchner, T., Willman, C. L. et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. J Clin Oncol 2003; 21(24): 4642-9.

20. Dohner, H., Weisdorf, D. J., Bloomfield, C. D. Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med 2015; 373(12): 1136-52.

21. Lindsley, R. C., Mar, B. G., Mazzola, E., Grauman, P. V., Shareef, S. et al. Acute myeloid leukemia ontogeny is defined by distinct somatic mutations. Blood 2015; 125(9): 1367-76.

22. Granfeldt Ostgard, L. S., Medeiros, B. C., Sengelov, H., Norgaard, M., Andersen, M. K. et al. Epidemiology and Clinical Significance of Secondary and Therapy-Related Acute Myeloid Leukemia: A National Population-Based Cohort Study. J Clin Oncol 2015; 33(31): 3641-9.

23. Boddu, P., Kantarjian, H. M., Garcia-Manero, G., Ravandi, F., Verstovsek, S. et al. Treated secondary acute myeloid leukemia: a distinct high-risk subset of AML with adverse prognosis. Blood Adv 2017; 1(17): 1312-1323.

24. Roman, E., Smith, A., Appleton, S., Crouch, S., Kelly, R. et al. Myeloid malignancies in the real-world: Occurrence, progression and survival in the UK's population-based Haematological Malignancy Research Network 2004-15. Cancer Epidemiol 2016; 42: 186-98.

25. Bundesministeriums 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). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. Mai 2017 (BGBl. I S. 1050) geändert worden ist. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf, [Aufgerufen am: 01.05.2018]. 2010

26. Dohner, H., Estey, E. H., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Buchner, T. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. Blood 2010; 115(3): 453-74.

27. Renaud, L., Nibourel, O., Berthon, C., Roumier, C., Rodriguez, C. et al. De Novo and Secondary Acute Myeloid Leukemia, Real World Data on Outcomes from the French Nord-Pas-De-Calais Picardie Acute Myeloid Leukemia Observator. Blood 2016; 128(4013).

28. Godley, L. A., Njiaju, U. O., Green, M., Weiner, H., Lin, S. et al. Treatment of therapy-related myeloid neoplasms with high-dose cytarabine/mitoxantrone followed by hematopoietic stem cell transplant. Leuk Lymphoma 2010; 51(6): 995-1006.

29. Ferguson, P., Hills, R. K., Grech, A., Betteridge, S., Kjeldsen, L. et al. An operational definition of primary refractory acute myeloid leukemia allowing early identification of patients who may benefit from allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2016; 101(11): 1351-1358.

30. Kell, J. Considerations and challenges for patients with refractory and relapsed acute myeloid leukaemia. Leuk Res 2016; 47: 149-60.

31. Gemeinsamer Bundesauschuss, Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Midostaurin (akute myeloische Leukämie). . URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4916/2018-04-05_AM-RL-XII_Midostaurin_AML_D-319_TrG.pdf, [Aufgerufen am: 14.05.2018]. 2018

32. Ossenkoppele, G., Lowenberg, B. How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. Blood 2015; 125(5): 767-74.

33. Krug, U., Buchner, T., Berdel, W. E., Muller-Tidow, C. The treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(51-52): 863-70.

34. Dombret, H., Gardin, C. An update of current treatments for adult acute myeloid leukemia. Blood 2016; 127(1): 53-61.

35. Rollig, C., Kramer, M., Gabrecht, M., Hanel, M., Herbst, R. et al. Intermediate-dose cytarabine plus mitoxantrone versus standard-dose cytarabine plus daunorubicin for acute myeloid leukemia in elderly patients. Ann Oncol 2018; 29(4): 973-978.

36. Hubel, K., Weingart, O., Naumann, F., Bohlius, J., Fresen, M. M. et al. Allogeneic stem cell transplant in adult patients with acute myelogenous leukemia: a systematic analysis of international guidelines and recommendations. Leuk Lymphoma 2011; 52(3): 444-57.

37. Pfizer Pharma PFE GmbH, Fachinformation Daunoblastin. URL: https://www.pfizer.de/fileadmin/produktdatenbank/pdf/002977_freigabe.pdf, [Aufgerufen am: 4.4.2018]. 2016

38. Hikma Farmacêutica, Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Cytarabine Hikma Onco-Tain 1000 und 2000 mg/10 ml, Infusionslösung. URL: bijsluiters.fagg-afmps.be/DownloadLeafletServlet?id=108552, [Aufgerufen am: 11.05.2018]. 2017

39. Cell Pharm STADA Arzneimittel, Fachinformation. ARA-cell® 100 mg/ml. Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. URL: http://fachinformation.srz.de/pdf/cellpharm/ara-cell100mgmlkonzentrat.pdf, [Aufgerufen am: 11.05.2018]. 2015

40. Ioannidis, J. P., Evans, S. J., Gotzsche, P. C., O'Neill, R. T., Altman, D. G. et al. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. Ann Intern Med 2004; 141(10): 781-8.

41. Jazz Pharmaceuticals, Phase I study of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) liposome injection in patients with advanced hematological malignancies. Clinical Study Report CLTR 0305-101.[Aufgerufen am: 17.05.2018]. 2010

42. Jazz Pharmaceuticals, Phase 2b, Multicenter, Randomized, Open-label Trial of CPX-351 (cytarabine:daunorubicin) Liposome Injection versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients with Untreated AML 60-75 Years of Age. Clinical Study Report: CLTR 0308-204. Version 3.0[Aufgerufen am: 02.05.2018]. 2017

43. Jazz Pharmaceuticals, Clinical Study Report: CLTR0308-205. A Phase IIB, Multicenter, Randomized, Open-label Trial of CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection Versus Intensive Salvage Therapy in Adult Patients ≤ 65 years old with Acute Myeloid Leukemia in First Relapse Following an Initial Complete Remission > 1 Month Duration. Version 3.0. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01696084,, [Aufgerufen am: 16.05.2018]. 2017

44. Jazz Pharmaceuticals, An Open Label Phase 2 Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of the Potential for QTc Prolongation following First Induction Treatment with CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection in Acute Leukemias and MDS Patients. Clinical Study Report: Study CLTR0310-206. Version 1.0.[Aufgerufen am: 04.05.2018]. 2017

45. Jazz Pharmaceuticals, Phase III Study of CPX-351 Versus 7+3 in Patients 60-75 Years Old With Untreated High Risk (Secondary) Acute Myeloid Leukemia (301). Studienregistereintrag NCT01696084. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=CPX-351+301&Search=Search, [Aufgerufen am: 14.05.2018]. 2018

46. Krug, U., Rollig, C., Koschmieder, A., Heinecke, A., Sauerland, M. C. et al. Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. Lancet 2010; 376(9757): 2000-8.

47. Braess, J. [Acute myeloid Leukemia]. Dtsch Med Wochenschr 2016; 141(24): 1748-1751.

48. Walter, R. B., Othus, M., Borthakur, G., Ravandi, F., Cortes, J. E. et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. J Clin Oncol 2011; 29(33): 4417-23.

49. Gartlehner, G., Moore, C. G. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. Int. J. Technol. Assess. Health Care 2008; 24(2): 170-177.

50. Sutton, A., Ades, A. E., Cooper, N., Abrams, K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. Pharmacoeconomics 2008; 26(9): 753-767.

51. Song, F., Loke, Y. K., Walsh, T., Glenny, A. M., Eastwood, A. J. et al. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

52. Salanti, G., Marinho, V., Higgins, J. P. T. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. J. Clin. Epidemiol. 2009; 62(8): 857-864.

53. Jazz Pharmaceuticals, Phase III, Multicenter, Randomized, Trial of CPX-351 (Cytarabine:Daunorubicin) Liposome Injection Versus Cytarabine and Daunorubicin in Patients 60-75 Years of Age With Untreated High Risk (Secondary) AML. Studienregistereintrag ICPRT. . URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01696084, [Aufgerufen am: 14.05.2018]. 2017

54. National Comprehensive Cancer Network, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)®. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2014. URL: http://williams.medicine.wisc.edu/aml.pdf, [Aufgerufen am: 30.04.2018]. 2014

55. Breems, D. A., Van Putten, W. L., Huijgens, P. C., Ossenkoppele, G. J., Verhoef, G. E. et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol 2005; 23(9): 1969-78.

56. Jazz Pharmaceuticals, Module 2.7.3 Summary of Clinical Efficacy. CPX-351 (cytarabine:daunorubicin powder for concentrate for infusion).[Aufgerufen am: 01.05.2018].

57. Sengsayadeth, S., Labopin, M., Boumendil, A., Jurgen, F., Arnold, G. et al. Transplant Outcomes for Secondary Acute Myeloid Leukemia: Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Bone Marrow Transplantation Study. Biol Blood Marrow Transplant 2018.

58. Fey, M. F., Buske, C. Acute myeloblastic leukaemias in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2013; 24 Suppl 6: vi138-43.

59. STADA Arzneimittel, Fachinformation. ARA-cell® 40 mg Injektion, ARA-cell® 100 mg Injektion. URL: http://fachinformation.srz.de/pdf/stadapharm/ara-cell40mg100mginjektion.pdf, [Aufgerufen am: 29.04.2018]. 2017

60. O'Donnell, M. R., Abboud, C. N., Altman, J., Appelbaum, F. R., Arber, D. A. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines Acute myeloid leukemia. J Natl Compr Canc Netw 2012; 10(8): 984-1021.

61. European Medicines Agency, Follow-up Protocol Assistance. Cytarabine / Daunorubicin (CPX-351). EMA/CHMP/SAWP/833734/2015 CONFIDENTIAL. Procedure No.: EMEA/H/SA/2163/1/FU/1/2015/PA/SME/III[Aufgerufen am: 17.05.2018]. 2015

62. Bhatt, V. R., Chen, B., Lee, S. J. Use of hematopoietic cell transplantation in younger patients with acute myeloid leukemia: A National Cancer Database Study. Bone Marrow Transplant 2018.

63. Klepin, H. D., Rao, A. V., Pardee, T. S. Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in older adults. J Clin Oncol 2014; 32(24): 2541-52.

64. Müller, L. P., Müller-Tidow, C. Indikationen zur allogenen Stammzelltransplantation bei myeloischen Neoplasien2015; 112: 262–70.

65. DRST Deutsches Register für Stammzelltransplantationen, Jahresbericht 2016. URL: http://www.drst.de/download/jb2016.pdf, [Aufgerufen am: 01.08.2018]. 2016

66. Nagel, G., Weber, D., Fromm, E., Erhardt, S., Lubbert, M. et al. Epidemiological, genetic, and clinical characterization by age of newly diagnosed acute myeloid leukemia based on an academic population-based registry study (AMLSG BiO). Ann Hematol 2017; 96(12): 1993-2003.

67. Saini, L., Minden, M. D., Schuh, A. C., Yee, K. W., Schimmer, A. D. et al. Feasibility of outpatient consolidation chemotherapy in older versus younger patients with acute myeloid leukemia. Am J Hematol 2012; 87(3): 323-6.

68. Medeiros, B. C., Satram-Hoang, S., Hurst, D., Hoang, K. Q., Momin, F. et al. Big data analysis of treatment patterns and outcomes among elderly acute myeloid leukemia patients in the United States. Ann Hematol 2015; 94(7): 1127-38.

69. Celator Pharmaceuticals, Inc., CLTR0310-301 Statistical Analysis Plan[Aufgerufen am: 02.05.2018]. 2012

70. Jazz Pharmaceuticals, Statistische Zusatzanalysen der unerwünschten Ereignisse der Studie CLTR0310-301. [Aufgerufen am: 20.03.2018]. 2018

71. Rowe, J. M., Neuberg, D., Friedenberg, W., Bennett, J. M., Paietta, E. et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. Blood 2004; 103(2): 479-85.

72. Sekine, L., Daudt Morais, V., Lima, K. M., Onsten, T. H. G., Klarmann Ziegelmann, P. et al. Conventional and high-dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukaemia remission induction treatment: a mixed treatment comparison meta-analysis of 7258 patients. Hematological Oncology 2014.

73. Celator Pharmaceuticals, Inc. , Protocol CLTR0310-301 - PHASE III, MULTICENTER, RANDOMIZED, TRIAL OF CPX-351 (CYTARABINE:DAUNORUBICIN) LIPOSOME INJECTION VERSUS CYTARABINE AND DAUNORUBICIN IN PATIENTS 60-75 YEARS OF AGE WITH UNTREATED HIGH RISK (SECONDARY) AML.[Aufgerufen am: 05.05.2018]. 2012

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Nicht zutreffend.

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), 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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 4-68 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 4-68 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-68 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CLTR03010-301

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäre Ziele** - Vergleich der Wirksamkeit (Gesamtüberleben) von CPX-351 (liposomales Cytaarabin + Daunorubicin) vs. das 7+3-Standardschema (konventionelles Cytarabin + Daunorubicin) zur Erstlinientherapie bei älteren Patienten (60-75 Jahre) mit Hochrisiko-(sekundärer) AML **Sekundäre Ziele** Bestätigung oder Untersuchung - der Sicherheit von CPX-351 - der Wirksamkeit: Anteil morphologisch leukämiefreier Patienten, Ansprechen auf die Induktion (CR, CR + CRi), Remissionsdauer (Überleben ohne Rezidiv), ereignisfreies Überleben und bestes Ergebnis nach der Behandlung (CR, CR + CRi) - der Sicherheit und Durchführbarkeit einer Konsolidierung mit CPX-351 - der Kupferspiegel im Serum - der Pharmakokinetik von CPX-351 bei Patienten - pharmakoökonomischer Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, multizentrische, offene Parallelgruppen-Studie Zuteilungsverhältnis: 1:1
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Der erste Patient wurde am 13.12.2012 in die Studie eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt war Version 2.3 des Studienprotokolls vom 04.11.2013 gültig. Version 2.3 wurde im Studienverlauf nicht mehr geändert. Der ursprüngliche SAP (datiert 22.05.2012) wurde zweimal überarbeitet (am 12.03.2013 und 12.02.2015) und mit Datum zum 08.02.2016 ergänzt. Es werden nur Änderungen des SAP nach Studienbeginn dargestellt (12.02.2015 und Addendum vom 08.02.2016). **Studienprotokoll Version 2.0 vom 12.03.2012 (relevante Änderungen)** Ursprünglich war neben dem Gesamtüberleben die Sicherheit von CPX-351 als primäres Ziel der Studie definiert. Mit Amendement vom 12.03.2012 wurde die Sicherheit von CPX-351 zu einem der Sekundärziele der Studie erklärt. Um die Power der Studie zu erhöhen, wurde die Fallzahl von 240 auf 300 Patienten geändert, davon 220 bzw. 270 Patienten mit auswertbaren Daten. Die Anzahl der Ereignisse für die Primäranalyse wurde von 190 auf 236 erhöht. Die Rekrutierungsphase wurde auf zwei Jahre geschätzt und der Zeitraum bis zum Erreichen von 236 Ereignissen auf 3,2

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahre. Die Fallzahlschätzungen zum ereignisfreien Überleben, der Remissionsrate sowie der Sensitivitätsanalysen zum Einfluss einer Stammzelltransplantation wurden entsprechend angepasst. Die Ergebnisse der Studie 204 bei Patienten mit sekundärer AML zum ereignisfreien Überleben und der Remissionsrate wurden im Rahmen der Neuberechnung aktualisiert (entsprechende Änderungen in Version 2.0 des SAP). Eine Minderheit des Studienkollektivs ist erwartungsgemäß mit Anthracyclinen vorbehandelt, sodass die kumulative Dosis bei diesen Patienten 500 mg/m^2 überschreiten könnte. Mit Amendement vom 12.03.2012 wurde daher ein alternatives Konsolidierungsregime bei Patienten eingeführt, die mehr als 500 mg/m^2 Antracycline erhalten hatten. Mit dieser Änderung wurde einer Empfehlung der FDA entsprochen. Die alternative Konsolidierung war auch bei Patienten mit eingeschränktem LVEF möglich, die die Gesamtdosis von 500 mg/m^2 nicht überschritten. Für den Fall, dass Patienten innerhalb von 7 Tagen verstarben, sollten protokollgemäß weitere Patienten rekrutiert werden. Mit Amendement vom 12.03.2012 wurde festgelegt, dass die möglicherweise früh verstorbenen Patienten in die ITT-Population eingeschlossen werden. Die frühe Sterblichkeit (Tag 60) wurde nach Einschluss von 75 anstatt 60 Patienten ermittelt. Die erforderliche zweite Induktion ist nur unter der Voraussetzung zu verabreichen, dass keine Sicherheitsbedenken bestehen. **Studienprotokoll Version 2.2 vom 12.03.2013** Daunorubicin war zum Zeitpunkt der Studie seitens der FDA als Arzneimittel mit voraussichtlichen Lieferengpässen gelistet. Falls es zu Lieferengpässen kommen sollte, konnte der Sponsor Daunorubicin (Cerubidine® bezogen aus Kanada) zur Behandlung der Kontrollgruppe patientenindividuell zur Verfügung stellen. Alle Bezüge auf Europa z.B. Leitlinien wurden gelöscht, da die Studie lediglich in den USA und Kanada stattfand. Aufgrund der schnellen Rekrutierung in den USA und Kanada wurden nicht wie geplant europäische Zentren eingeschlossen. **Studienprotokoll Version 2.3 vom 04.11.2013** Siehe 6b
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien**: - Der Patient ist fähig und bereit nach vorheriger Aufklärung sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie abzugeben. - Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 60 und 75 Jahre - Gesicherte AML-Diagnose gemäß WHO (mindestens 20% Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nachweis einer der folgenden Bedingungen: • Behandlungsbedingte AML: Nachweis einer vorherigen zytotoxischen oder ionisierenden Strahlentherapie zur Behandlung einer anderen Erkrankung • AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS): Gesichert durch eine Untersuchung des Knochenmarks • AML mit CMMoL in der Vorgeschichte: Gesichert durch eine Untersuchung des Knochenmark • Neu diagnostizierte AML mit MDS-typischen Veränderungen: FISH oder zytogenetische Veränderungen gemäß der MDS-WHO-Kriterien - ECOG-PS von 0-2 - Der Patient ist in der Lage, die Studientermine und andere Erfordernisse protokollgemäß einzuhalten. - Laborwerte innerhalb der folgenden Grenzen: • Serum-Kreatinin <2,0 mg/dl • Gesamtbilirubin im Serum <2,0 mg/dl; Patienten mit dem Gilbert-(Meulengracht-)Syndrom sollten den Monitor der Studie kontaktieren • Serum-ALT oder -AST unterhalb des 3-Fachen des oberen Normbereiches (bei erkrankungsbedingt erhöhten Leberwerten Diskussion mit dem Monitor) - Kardiale Auswurffraktion ≥50% in der Echokardiographie oder Radionuklid-Ventrikulographie (MUGA) - Patienten mit malignen Zweiterkrankungen in Remission können teilnehmen, vorausgesetzt, die Erkrankung ist über mehr als sechs Monate nach zytotoxischer Chemotherapie klinisch stabil (dokumentiert zur Screening-Visite). Patienten, die andere Langzeitbehandlungen wie z.B. eine Hormontherapie erhalten (keine Chemotherapie), sind geeignet. **Ausschlusskriterien**: - Myeloproliferative Neoplasien (nach festgelegten Kriterien) oder kombiniert myelodysplastische und myeloproliferative Neoplasien in der Anamnese, ausgenommen CMMoL, - Akte Promyelozytenleukämie [t(15;17)] oder prognostisch günstige Zytogenetik, einschließlich t(8;21) oder inv16, falls dies zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt ist, - Akute ZNS-Leukämie - Akute maligne Zweiterkrankung (unkontrolliert oder metastasierend) - Vorherige Induktionstherapie der AML; nur Hydroxyharnstoff ist zur Kontrolle des Blutbilds erlaubt. Ausschluss von Patienten, die zuvor eine AML-Therapie erhalten haben wie Cytarabin allein (>1 g/m^2/Tag) oder in Kombination mit einem

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Anthracyclin oder eine Stammzelltransplantation - Jede gegen MDS gerichtete Therapie muss zwei Wochen vor der ersten Dosis der Prüfpräparate abgeschlossen sein, ausgenommen Hydroxyharnstoff, der bei rasch voranschreitender Erkrankung bis 24 Stunden vor der ersten Dosis erlaubt ist. Durch MDS-Vortherapie bedingte Toxizität muss mindestens auf Grad 1 abgeklungen sein. - Jeder große chirurgische Eingriff oder Strahlentherapie innerhalb von vier Wochen - Vorherige Daunorubicin-Äquivalentdosis von mehr als 368 mg/m^2 - Jede schwerwiegende oder psychiatrische Erkrankung oder Laborwertabweichung, die den Patienten außerstande setzt, sein Einverständnis zu erklären - Herzmuskelerkrankungen, die zu Herzversagen führen (NYHA Klasse III oder IV), unabhängig von der Ursache - Akute oder nicht kontrollierte Infektion, ausgenommen Patienten, die Antiinfektiva (Antibiotika, Anti-Mykotika oder antivirale Medikamente) erhalten haben und seit mindestens 72 Stunden fieberfrei und hämodynamisch stabil sind - Gesicherte systemische Pilzinfektion (Blut- oder Gewebekultur); Patienten mit kürzlich aufgetretener Pilzinfektion dürfen teilnehmen, vorausgesetzt die Folgekultur ist negativ; bekannte HIV- oder Hepatitis B/C-Infektion (mit Transaminase-Anstieg) - Überempfindlichkeit gegenüber Cytarabin, Daunorubicin oder liposomalen Produkten - Anamnestisch Morbus Wilson oder andere Kupfer-speicherkrankheit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Es nahmen 39 Zentren an der Studie teil, davon vier Zentren in Kanada und 35 Zentren in den USA
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	A) Liposomales Daunorubicin + Cytarabin (1:5, CPX-351) B) Konventionelles Cytarabin + Daunorubicin CPX-351: Steriles, pyrogenfreies Lyophilisat in 50 ml Glasampullen zur Herstellung einer Dispersion (5 Einheiten CPX-352/ml, 1 Einheit = 1,0 mg Cytarabin und 0,44 mg Daunorubicin-Base in Liposomen); Liposomen: Distearoylphosphatidylcholin, Distearoylphosphatidylglycerin und Cholesterin im Verhältnis 7:2:1 Im Kontrollarm wurden kommerziell erhältliche Cytarabin- bzw. Danurubicin-Formulierungen eingesetzt. **Erste Induktion**: A) 100 E/m^2 CPX-351 jeweils als Infusion (i.v.) an Tag 1, 3 und 5 über etwa 90 Minuten B) 7+3-Schema: 100 mg/m^2/Tag Cytarabin als Dauerinfusion (i.v.) über 7 Tage und jeweils 60 mg/m^2 Daunorubicin i.v. an Tag 1, 2 und 3

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Zweite Induktion: Eine zweite Induktion wurde bei allen Patienten dringend empfohlen, die nachweislich auf die erste Induktion angesprochen hatten. Patienten, deren Blastenzahl im Knochenmark an Tag 14 um mindestens 50% abgenommen hatte, sollten eine zweite Induktion erhalten. Für den Fall, dass eine Untersuchung des Knochenmarks nicht möglich war oder die Ergebnisse nicht eindeutig waren, konnte die Untersuchung im Ermessen des Prüfarztes nach 5-10 Tagen wiederholt werden. Patienten mit Aplasie oder Hypoplasie (<5% Blasten) und Patienten mit nicht eindeutigem Knochenmarksbefund (Abwarten bis zur zweiten Untersuchung) erhielten keine zweite Induktion. Bei Patienten, die weder auf die erste noch die zweite Induktion angesprochen hatten (CR oder CRi), wurde die Behandlung abgebrochen und diese wurden hinsichtlich des Überlebens nachbeobachtet. A) 100 E/m^2 CPX-351 jeweils als Infusion (i.v.) an Tag 1 und 3 über etwa 90 Minuten B) 5+2-Schema: 100 mg/m^2/Tag Cytarabin als Dauerinfusion über fünf Tage und 60 mg/m^2 Daunorubicin i.v. jeweils an Tag 1 und 2 **Konsolidierung:** Nur diejenigen Patienten, die auf die Therapie nachweislich angesprochen hatten (CR oder CRi), durften an der Konsolidierungsphase teilnehmen. Voraussetzung hierfür war ein LVEF von mindestens 50% und ein ECOG PS von 0-2. Eine zweite Konsolidierung war bei Patienten möglich, die die erste Konsolidierung gut vertragen hatten. Anstelle oder nach der Chemotherapie war eine Stammzelltransplantation zur Konsolidierung möglich. Jeder Patient in Remission (CR oder CRi) sollte eine Konsolidierung erhalten. Die erste Konsolidierung musste innerhalb von frühestens 35 Tagen und spätestens 75 Tagen nach der letzten Induktionsdosis stattfinden. Die Konsolidierung durfte nur verabreicht werden, wenn sich die Neutrophilen- (>500/µl) und Thrombozytenzahl (>50.000/µl) stabilisiert hatte. Die zweite Konsolidierung war 35-56 Tage nach Beginn der ersten Konsolidierung vorgesehen. A) 65 E/m^2 CPX-351 jeweils als Infusion (i.v.) an Tag 1 und 3 über etwa 90 Minuten B) 5+2-Schema: 100 mg/m^2/Tag Cytarabin als Dauerinfusion über fünf Tage und 60 mg/m^2 Daunorubicin i.v. jeweils an Tag 1 und 2 Alternative Konsolidierung bei Patienten, die kumulativ mehr als 500 mg/m^2 Anthracycline (als Daunorubicin-Äquivalente) erhalten hatten oder weniger bei Abfall des LVEF um mehr als 10% auf unter 50%: 6 Dosen Cytarabin 1,5 g/m^2 zweimal täglich an Tag 1, 3 und 5
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte,	**Wirksamkeit**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primärer Endpunkt: - Gesamtüberleben definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und Tod des Patienten, unabhängig von der Ursache. Sekundäre Endpunkte: - Ereignisfreies Überleben definiert als Zeit zwischen der Randomisierung und Versagen der Induktion (dauerhafte Erkrankung), Rezidiv nach Remission (CR oder CRi) oder Tod, ungeachtet der Ursache, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat - Tumor-Ansprechen (CR, CR + CRi, morphologische, zytogenetische und molekulare Remission) - Remissionsdauer (rezidivfreies Überleben) - Anteil Patienten, die morphologisch leukämiefrei waren - Anzahl und Prozentsatz der Patienten, die sich einer Stammzelltransplantation unterzogen haben **Sicherheit und Verträglichkeit**: - Induktionsmortalität (Tag 30 und 60) - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse - Unerwünschte Ereignisse: Grad 1-5 und 3-5 - Laboruntersuchungen: • Hämatologische und chemische Parameter mittels Shift-Tabelle • Zeit bis zur hämatologischen Erholung und Anteil Patienten mit protrahierter Zytopenie (mindestens 56 Tage) • Kupferspiegel: Zeit bis zur Normalisierung - Kardiotoxizität: • Kardiale UEs: Grad 1-5 und 3-5 • EKG-Veränderungen im Studienverlauf • LVEF-Veränderungen im Studienverlauf **Andere Endpunkte** - Populationspharmakinetische Analysen von CPX-351 - Verlauf der Kupferspiegel im Serum u.a. Anteil Patienten, deren Kupferspiegel nach der CPX-351-Behandlung dauerhaft erhöht ist (mehr als 20% oberhalb des Normbereichs) - Einsatz medizinischer Ressourcen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Studienprotokoll Version 2.0 vom 12.03.2012** Das ursprüngliche Protokoll enthielt Ausnahmeregelungen für Hospitalisierungen (unkomplizierte Neutropenie, Blutungen Grad 1-3 sowie Hospitalisierung im Rahmen von Routinemaßnahmen), die nicht als SUE sondern UE zu berichten waren. Ab Amendement 2.0 war zusätzlich eine Krankenhauseinweisung bedingt durch Fortschreiten der Leukämie nicht mehr als SUE zu berichten, da es sich dabei um ein bei der Studienpopulation zu erwartendes Ereignis handelt. Die Analysepopulation zur Sicherheit wurde dahingehend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geändert, dass mindestens eine Erhebung nach Baseline nicht mehr erforderlich war (entsprechende Änderung im SAP Version 2.0). **Studienprotokoll Version 2.3 vom 04.11.2013** Mit Version 2.3 waren alle Krankenhauseinweisungen, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, als SUE zu dokumentieren. Mit dieser Änderung wurden Vorschriften der FDA gemäß 21 CFR 312.32 umgesetzt. **SAP Version 2.0** Spezifizierung der Per-Protokoll- und MLS-Population (morphologisch leukämiefrei): Zusätzlich Bestätigung der Diagnose und des AML-Typs durch einen unabhängigen Pathologen Gesamtüberleben: Nachbeobachtung der Patienten über mindestens zwei Jahre gestrichen CRi: Zeitfenster zur Kontrolle des Blutbilds erweitert (mindestens zweimal zwischen Tag 42 und 56 geändert in Tag 35-56) Spezifizierung des Endpunkts Remissionsdauer: Bei Patienten, die nach initialem CRi eine Komplettremission erreichen, gilt das Datum des CRi als Stichtag. Separate Analyse des CR (zuvor CR + CRi) Ergänzung der hierarchischen Hypothesentestung, um den Typ I-Fehler zu kontrollieren Engmaschigere Kontrolle der Kupferspiegel (zusätzlich an Tag 5 und 14) Spezifizierung des Zeitpunkts der Zwischenanalyse: Nach Abschluss der Induktion und Konsolidierung (zuvor: nachdem sich alle Patienten von der Induktion erholt hatten) Streichung der Passage zu MDS mit „multilineage dysplasia“ unter den WHO-Kriterien **SAP-Addendum vom 08.02.2016** Spezifizierung der Regressionsanalysen: Es werden nur Faktoren mit einer Gruppengröße von mindestens 15 pro Kategorie analysiert. Spezifizierung der Zensierung: Patienten wurden zum Zeitpunkt der Primäranalyse (236 Ereignisse) zensiert, wenn sie zu diesem Zeitpunkt oder auch danach nachweislich noch am Leben waren. Dies galt für alle zeitabhängigen Endpunkte. Lagen bei einem Patienten keine Daten zum Überleben während der Nachbeobachtung vor, wurde das Datum des letzten Kontakts zu Behandlungsende und das Datum einer nicht protokollgemäßen Behandlung der Leukämie berücksichtigt. Spezifizierung des Überwachungszeitraums für den Endpunkt MLS Spezifizierung der Zensierung für die Endpunkte ereignisfreies Überleben und Dauer der Remission Spezifizierung der univariaten und multivariaten Modellierungen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Besprechung vor der Antragseinreichung bei der EMA am 29.07.2017: Zusätzlich zu den geplanten einseitigen p-Werten sollten zur Analyse der Wirksamkeitsendpunkte zweiseitige p-Werte berechnet werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	**Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben** Gemäß Protokoll war der Einschluss von insgesamt 270 auswertbaren Patienten (135 pro Arm) geplant. Dreißig zusätzliche Patienten wurden eingeschlossen, um z.B. Patienten zu ersetzen, die aus der Nachbeobachtung fallen. In einer früheren Phase II-Studie betrug das HR bei dem Subkollektiv der Patienten mit sekundärer AML 0,40. Es wurde angenommen, dass die Patienten der Kontrollgruppe im Median 0,526 Jahre überleben. Die Primäranalyse fand statt nachdem 236 Ereignisse aufgetreten waren bzw. etwa 3,2 Jahren nach Studienbeginn. Die Studie hatte eine Teststärke von 93,7% bei einem einseitigen Alpha von 0,025, um ein HR von 0,635 zwischen den Behandlungsgruppen zu erfassen. Die Primäranalyse hatte eine Power von 93,7% anstelle von 90%, um eine ausreichende Power für eine prospektiv geplante Sensitivitätsanalyse zu erhalten (etwa 90%, einseitiges Alpha von 0,025, HR 0,635). Bei der Sensitivitätsanalyse wurden Patienten, die sich einer Transplantation unterzogen hatten, zum Zeitpunkt der Transplantation zensiert. **Sekundäre Endpunkte:** Ereignisfreies Überleben: Bei Einschluss von 270 Patienten über zwei Jahre und einer Nachbeobachtung über 1,2 Jahre, Teststärke von >99,9% bei einem einseitigen Alpha von 0,025 und HR von 0,35 Remissionsrate (CR + CRi): Unter der Annahme einer Binomialverteilung, einer Remissionsrate von 42% bei den Patienten der Kontrollgruppe sowie Einschluss von 270 Patienten, Teststärke von 99,99% bei einem einseitigen Alpha von 0,025, um eine 32%ige Verbesserung (absolut) in der CPX-351-Gruppe nachweisen zu können
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zur Überwachung der Studie wurde ein unabhängiges Daten- und Sicherheitsüberwachungs-Gremium (DSMB) eingesetzt. Die Mitglieder des Gremiums trafen sich regelmäßig, um die Sicherheit einschließlich der frühen Mortalität sowie schwerwiegender Nebenwirkungen zu bewerten. Eine Zwischenanalyse der Remissionsrate (CR + CRi) war protokollgemäß vorgesehen, nachdem alle Patienten die Induktion und Konsolidierung abgeschlossen hatten. Die Analyse umfasste auch die frühe Sterblichkeit an Tag 60. Die Ergebnisse sollten hauptsächlich der Planung weiterer Studien mit CPX-351 dienen. Die Zwischenanalyse hatte keinen Einfluss auf das Alpha der Primäranalyse. Alle anderen Endpunkte wurden erst zum geplanten Zeitpunkt

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		der Primäranalyse ausgewertet. Falls die Sterblichkeit an Tag 60 in einer der Behandlungsgruppen nach Einschätzung des DSMB inakzeptabel hoch sein sollte, konnte die Studie vorzeitig beendet werden.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierungssequenz wurde zentral per Telefon oder mittels eines interaktiven, Internet-gestützten Randomisierungssystems erstellt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Zur Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsgruppen wurde ein dynamisches Randomisierungsverfahren eingesetzt (nach Pocock und Simon, 1975). Das Verfahren gewährleistet, dass die Randverteilung der Stratifizierungsfaktoren zwischen den Gruppen ausgeglichen ist. Stratifizierungsfaktoren waren: Alter: 60-69 vs. 70-75 Jahre AML-Typ: - Behandlungsbedingte AML - AML nach vorheriger Myelodysplasie getrennt nach Vortherapie mit hypomethylierenden Substanzen [ja vs. nein] - AML nach vorheriger CMMoL - Neu diagnostizierte AML mit MDS-typischem Karyotyp
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 erfolgte zentral per Telefon oder mittels eines interaktiven, Internet-gestützten Randomisierungssystems. Die Geheimhaltung war bis zur Zuteilung gewährleistet.
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 Zuteilung erfolgte zentral auf Basis der Angaben des Prüfarztes u.a. zum Alter, der AML-Anamnese, der MDS/CMMoL-Vorgeschichte, zu Vortherapien und Zytogenetik. Nach Überprüfung der Eignung des Patienten durch das interaktive System wurde der Patient zentral randomisiert. Dem Prüfarzt wurde eine Identifikationsnummer und die Zuteilung des Patienten mitgeteilt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Es handelt sich um eine offene Studie und die Patienten, Prüfärzte und an der Studie beteiligten Mitarbeiter waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Wirksamkeitsanalyse:** Zur Untersuchung des Behandlungseffekts wurde ein Log-Rank-Test unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren (Altersgruppen und AML-Typ) eingesetzt. Die Primäranalyse fand nach 236 Todesfällen statt bzw. erwartungsgemäß 3,2 Jahre nach Beginn der Studie. Das mediane Überleben wurde mittels Kaplan-Meier geschätzt und Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Es wurden das HR sowie die korrespondierenden 95% KIs berechnet. Der Effekt möglicher prognostisch relevanter Faktoren wurde in einem Cox-proportionalen Hazard-Modell untersucht. **Sekundäre Wirksamkeitsanalysen:** Remission nach Induktion (CR, CR + CRi), bestes Ergebnis nach der Behandlung (CR, CR + CRi), Dauer der Remission und ereignisfreies Überleben Zeitabhängige Endpunkte (Dauer der Remission und ereignisfreies Überleben): - Stratifizierter Log-Rank Test zur Analyse des Behandlungseffekts - Kaplan-Meier-Schätzer des medianen Überlebens und der korrespondierenden 95% KIs - Untersuchung möglicher prognostisch relevanter Faktoren mittels eines Cox-proportionalen Hazard-Modells Binäre Endpunkte (Rate CR, CRi, bestes Ergebnis, morphologisch leukämiefrei und Stammzelltransplantation): - Mantel-Haenszel-Test unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren - Untersuchung möglicher Prognosefaktoren mittels logistischer Regression **Hierarchische Hypothesentestung:** Zur Kontrolle des Typ 1-Fehlers auf einem Niveau von 0,025 wurde ein hierarchisches Testmodell eingesetzt. Die Nullhypothese H_0: $HR_B \geq HR_A$ und alternative Hypothese H_A: $HR_B < HR_A$ wurden nacheinander für die Endpunkte Gesamtüberleben, Komplettremission [29] und bestes Ergebnis (CR + CRi) getestet. Die Hypothesentestung durfte nur dann fortgeführt werden, wenn die Nullhypothese auf der nächst höheren Ebene bei einem p-Wert von ≤0,025 (einseitig) verworfen werden konnte. **Analysepopulationen:** *Wirksamkeit* ITT-Population, d.h. alle randomisierten Patienten: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, CR/CRi-Rate und Dauer der Remission. Patienten wurden ersetzt, wenn sie an oder vor Tag 7 verstarben. Diese Patienten wurden in die ITT-Population eingeschlossen. Per-Protokoll-Population, d.h. alle Patienten der ITT-

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Population, die mindestens eine Dosis erhalten haben, die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und deren Diagnose und AML-Typ unabhängig durch einen Pathologen bestätigt wurden: Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben, CR/CRi-Rate, Dauer der Remission und Stammzelltrans-plantation
MLS-Population (morphologische leukämiefrei), d.h. Patienten der Per-Protokoll-Population mit mindestens einer Knochenmarksuntersuchung nach der Randomisierung innerhalb von 14-21 Tagen nach der letzten Induktion
Patienten mit fehlenden Angaben zu einzelnen Prognose-faktoren wurden aus den jeweiligen Regressionsanalysen ausgeschlossen.
Sicherheit/Verträglichkeit:
Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfpräparate erhalten hatten: Sterblichkeit innerhalb von 30 bzw. 60 Tagen, SUEs, Grad >3 UEs, Laborwerte, spezifische UEs</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte (zeitabhängige Endpunkte) waren Subgruppenanalysen nach den Strati-fizierungsfaktoren a priori geplant:
Alter: 60-69 vs. 70-75 Jahre
AML-Typ:
- Behandlungsbedingte AML
- AML nach vorheriger Myelodysplasie getrennt nach Vortherapie mit hypomethylierenden Substanzen [ja vs. nein]
- AML nach vorheriger CMMoL
- Neu diagnostizierte AML mit MDS-typischem Karyotyp</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td></td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>a) Randomisiert:
n=153 CPX-351, n=156 Kontrolle (7+3)
b) Behandlung abgeschlossen inklusive zwei Konsoli-dierungszyklen:
n=22 CPX-351, n=10 Kontrolle (7+3)
c) In der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt (ITT):
n=153 CPX-351, n=156 Kontrolle (7+3)</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>
<table>
<tr><td>Verlorene und ausgeschlossene Patienten unter Angabe der Gründe</td><td>CPX-351 (n=153)</td><td>7+3 (n=156)</td></tr>
<tr><td>Behandlung nicht abgeschlossen (inkl. beide Konsolidierungs-zyklen):</td><td>131 (85,6%)</td><td>146 (93,6%)</td></tr>
<tr><td>Therapieversagen</td><td>49</td><td>70</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>Rezidiv nach Remission</td><td>4</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Geplante Stammzelltrans-plantation</td><td>37</td><td>21</td></tr>
<tr><td>Nicht tolerierbare Toxizität</td><td>4</td><td>2</td></tr>
<tr><td>Nicht protokollkonforme Chemotherapie</td><td>2</td><td>7</td></tr>
<tr><td>Interkurrente Erkrankung</td><td>5</td><td>4</td></tr>
<tr><td>Entscheidung des Prüfarztes</td><td>6</td><td>6</td></tr>
<tr><td>Entzug des Einverständnisses</td><td>3</td><td>9</td></tr>
<tr><td>Tod</td><td>12</td><td>17</td></tr>
<tr><td>Andere</td><td>9</td><td>5</td></tr>
<tr><td>Nachbeobachtung (über fünf Jahre) nicht abgeschlossen oder noch andauernd</td><td>153</td><td>156</td></tr>
<tr><td>Nachbeobachtung abgebrochen</td><td>101</td><td>125</td></tr>
<tr><td>Entzug des Einverständnisses</td><td>1</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Aus der Nachbeobachtung gefallen</td><td>3</td><td>1</td></tr>
<tr><td>Tod</td><td>97</td><td>123</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Einschluss des ersten Patienten: 13.12.2012
Zeitpunkt der Erhebung des primären Endpunkts bei dem letzten Patienten: 31.12.2015
Die Patienten wurden über bis zu fünf Jahre (Tag 1.825) nachbeobachtet.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Die Studie ist noch nicht abgeschlossen.</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

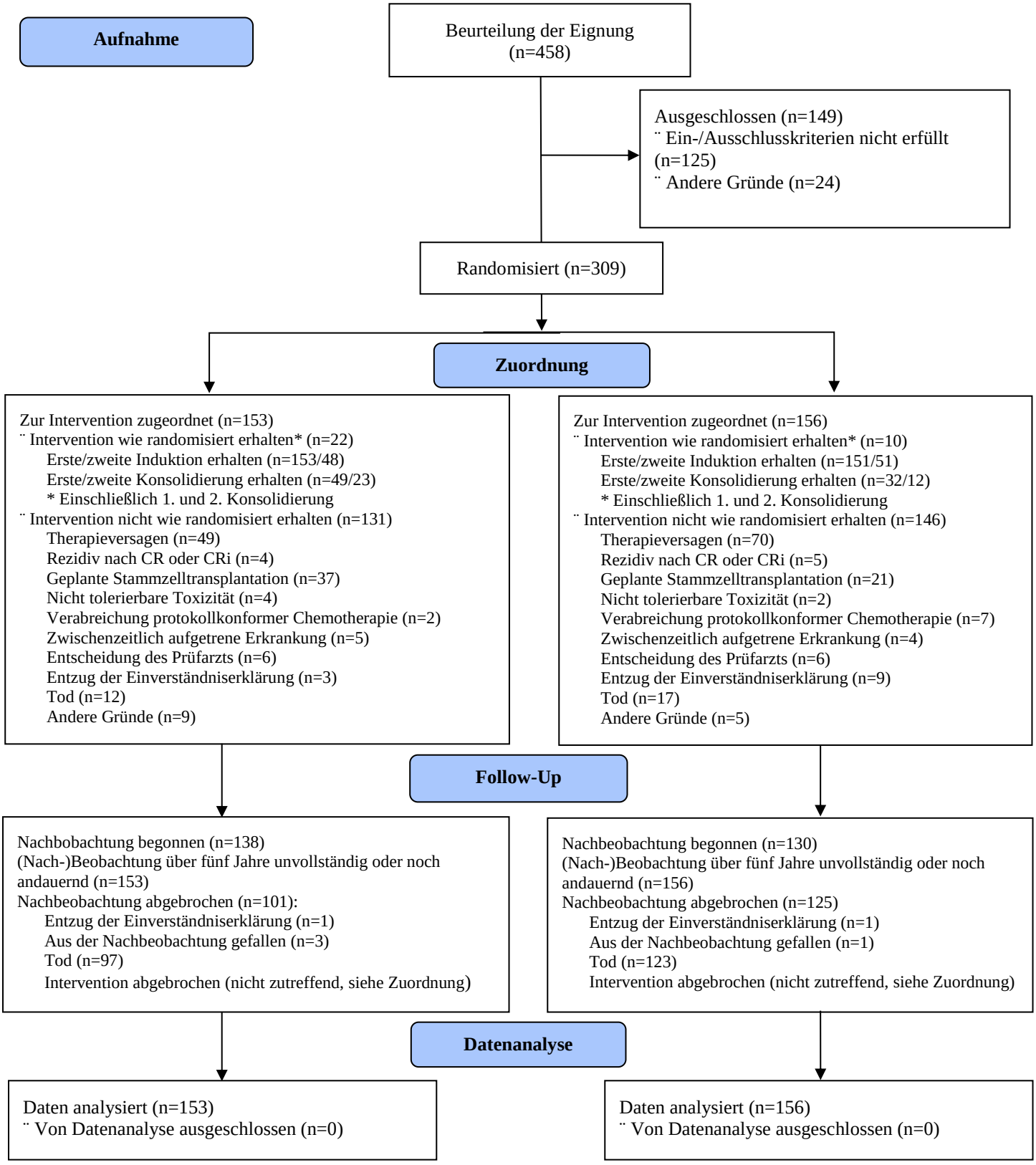

Abbildung 16: Patientenfluss der Studie CLTR0310-301

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 4-69 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: CLTR0310-310

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht der Studie CLTR0310-301 [53]	A
Studienprotokoll der Studie CLTR0310-301 [73]	B
SAP der Studie CLTR0310-301 [69]	C

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:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene, randomisierte Parallelgruppen-Studie (B).

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral unter Einsatz eines telefonischen oder internet-gestützten, interaktiven Systems. Zur Randomisierung wurde der „dynamic balancing“ Algorithmus eingesetzt. Die Patienten wurden nach Alter und AML-Typ stratifiziert.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Zuteilung erfolgte zentral durch eine unabhängige Einheit (per Telefon oder Internet).

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:

Die Patienten und behandelnden Personen waren nicht verblindet (A).
Eine Verblindung war nicht möglich, da sich die Prüfpräparate äußerlich unterscheiden und eine fixe (CPX-351) vs. freie Kombination aus Daunorubicin und Cytarabin untersucht wurde. Die Anwendungsart der Prüfpräparate unterscheidet sich erheblich (C). Die Ein Double-Dummy-Design wäre den schwer erkranken Patienten nicht zumutbar gewesen (Dauerinfusion über mehrere Tage im Kontrollarm vs. Kurzinfusionen an festgelegten Tagen in der CPX-351-Gruppe) und hätte zudem der Intention der Studie widersprochen.
Bei den meisten der untersuchten Endpunkte handelt es sich um objektive Parameter, die gemäß international gültiger Kriterien erhoben und bewertet wurden und keiner Interpretation seitens der Endpunkerheber bedürfen. Daher stellt das offene Design der Studie nicht *per se* einen Verzerrungsaspekt dar und das Verzerrungspotential ist endpunktbezogen zu bewerten.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden bzw. weiterbehandelnden Personen waren nicht verblindet (A).

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Alle Endpunkte wurden gemäß statistischem Analyseplan ausgewertet (C).

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es wurden keine sonstigen Verzerrungsaspekte auf Studienebene identifiziert.
Eine Zwischenanalyse der Ansprechraten nach der Induktion (CR und CRi) war prospektiv geplant. Diese stellt keine relevante Verzerrung der Studienergebnisse dar, da zum Zeitpunkt der Analyse bereits alle Patienten die Behandlung abgeschlossen hatten und hinreichend Zeit zur hämatologichen Erholung vergangen war. Nach diesem Zeitpunkt wurden nur noch die objektiven Wirksamkeitsendpunkte Überleben und Rezidiv erhoben. Alle übrigen Analysen fanden planmäßig zum Zeitpunkt der Primäranalyse gemäß statistischem Analyseplan statt (C). Die Studie durfte nur abgebrochen werden, sollte die 60-Tage-Mortalität in der CPX-351-Gruppe inakzeptabel hoch sein. Dies war nicht der Fall und die Studie wurde wie geplant fortgeführt. Eine solche Empfehlung hätte keinen Einfluss auf den Typ 1-Fehler (Alpha) gehabt, da die Nullhypothese dadurch nicht hätte verworfen werden können.
Die Studie fand ausschließlich in den USA und Kanada statt. Aufgrund der schnellen Rekrutierung in den USA und Kanada nahmen europäische Zentren nicht wie ursprünglich geplant an der Studie teil. Die Studie wurde in Übereinstimmung mit den in Europa gültigen Regularien durchgeführt und die Endpunkte gemäß europäischer Leitlinien erhoben. Insgesamt wird von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene, randomisierte Studie im Parallelgruppendesign (A). Die Randomisierungssequenz wurde adäquat erzeugt und die Gruppenzuteilung war verdeckt. Die Patienten und behandelnden Personen waren nicht verblindet. Da sich die Prüfpräparate äußerlich unterschieden und die Anwendungsart zwischen den Prüfpräparaten unterschiedlich war, war eine Verblindung nicht möglich. Aufgrund der unterschiedlichen Anwendungsdauer der Prüfpräparate (Dauer- vs. Kurzinfusion) war ein Double-Dummy-Design den Patienten nicht zumutbar. Da es sich bei den meisten Endpunkten um ausschließlich objektive Parameter handelt, stellt das offene Design der Studie keinen relevanten Verzerrungsaspekt dar. Das Verzerrungspotential ist daher endpunktbezogen zu bewerten. Alle Endpunkte wurden wie im statistischen Analyseplan beschrieben ausgewertet (C). Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisabhängige Berichterstattung. Andere Verzerrungsaspekte wurden auf Studienebene nicht festgestellt.
Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtmortalität

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A). Da es sich bei dem Gesamtüberleben um einen eindeutig objektivierbaren Endpunkt handelt, stellt das offene Design der Studie keinen Verzerrungsaspekt dar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen (siehe Punkt 3. für eine Analyse bei Stammzellempfängern) (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte wurden berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie (C). Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurden neben den geplanten einseitigen auch zweiseitige Signifikanztests eingesetzt. Dies stellt keine relevante Verzerrung dar, da mit diesen Tests Anforderungen der Zulassungsbehörde entsprochen wurde.
Eine Post-hoc-Analyse, die auf Stammzellempfänger beschränkt war, wurde lediglich ergänzend aufgrund ihrer besonderen Bedeutung für den klinischen Versorgungsalltag dargestellt. Die Analyse liefert zumindest Anhaltspunkte, ob die Vorbehandlung mit CPX-351 das Ergebnis einer Stammzelltransplantation im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie positiv oder negativ beeinflusst. Da diese Analyse begründet ist und alle übrigen Analysen dem statistischen Analyseplan entsprechen, ist dies nicht als ergebnisgesteuerte Berichterstattung zu werten. Bei dieser Analyse wurde das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt und die Randomisierung wurde durch das subgruppenbildende Merkmal aufgehoben. Daher ist diese Auswertung potentiell hoch verzerrt.
Insgesamt ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Stammzelltransplantation stellt einen möglichen Verzerrungsaspekt dar. Die Stammzellempfänger gingen unzensiert in die Primäranalyse ein, sodass das Ergebnis der Primäranalyse durch den Erfolg oder Misserfolg der Stammzelltransplantation beeinflusst werden könnte (A, B). Dennoch wird dies nicht als relevante Verzerrung eingestuft, da dies den Versorgungsalltag in Deutschland abbildet. Die Stammzelltransplantation ist bei AML ein Teil des therapeutischen Gesamtkonzepts. Zudem wurde der Einfluss einer Stammzelltransplantation in einer *a priori* geplanten Sensitivitätsanalyse überprüft, bei der die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert wurden. Diese Auswertung bildet den Behandlungseffekt von CPX-351 getrennt von dem Einfluss einer Stammzelltransplantation ab.
Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das offene Design stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben keinen Verzerrungsaspekt dar, da der Tod des Patienten eindeutig objektivierbar ist. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Analysen entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie. Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt (C).
Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Gesamtmortalität daher als niedrig eingestuft. Davon ausgenommen ist eine Post-hoc-Analyse, die auf Stammzellempfänger beschränkt war, da die Randomisierung durch das subgruppenbildende Merkmal aufgehoben und das ITT-Prinzip nicht adäquat umgesetzt wurden (A).

Endpunkt: Ereignisfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A, B). Der Tod eines Patienten ist eindeutig objektivierbar und die Bewertung, ob ein Patient therapierefraktär ist oder ein Rezidiv vorliegt, basiert ausschließlich auf Laboruntersuchungen. Das Tumoransprechen wurde entsprechend der international gültigen Kriterien durch einen unabhängigen Pathologen bewertet [26]. Das offene Design der Studie stellt für diesen Endpunkt keinen relevanten Verzerrungsaspekt dar, da es sich um objektive Kriterien handelt, die keiner Interpretation seitens der Endpunkterheber bedürfen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und

Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte wurden berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie (A, B, C). Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurden neben den geplanten einseitigen auch zweiseitige Signifikanztests eingesetzt. Dies stellt keine relevante Verzerrung dar, da mit diesen Tests Anforderungen der Zulassungsbehörde umgesetzt wurden.
Insgesamt ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Stammzelltransplantation stellt einen möglichen Verzerrungsaspekt dar. Die Stammzellempfänger gingen unzensiert in die Primäranalyse ein, sodass das Ergebnis der Primäranalyse durch den Erfolg oder Misserfolg der Stammzelltransplantation beeinflusst werden könnte. Dennoch wird dies nicht als relevante Verzerrung eingestuft, da dies den Versorgungsalltag in Deutschland abbildet. Die Stammzelltransplantation ist bei AML-Patienten ein Teil des therapeutischen Gesamtkonzepts. Zudem wurde der Einfluss einer Stammzelltransplantation in einer *a priori* geplanten Sensitivitätsanalyse überprüft, bei der die Patienten zum Zeitpunkt der Stammzelltransplantation zensiert wurden. Diese Auswertung bildet den Behandlungseffekt von CPX-351 getrennt von dem Einfluss einer Stammzelltransplantation ab.
Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das offene Design stellt für den Endpunkt ereignisfreies Überleben keinen Verzerrungsaspekt dar, da der Tod des Patienten eindeutig objektivierbar ist und das Tumoransprechen gemäß international gültiger Kriterien auf den Ergebnissen von Laboruntersuchungen beruhte Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A). Die Analysen entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie (C). Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt.
Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt ereignisfreies Überleben daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber waren nicht verblindet (A). Der Tod eines Patienten ist eindeutig objektivierbar. Die Bewertung, ob ein Rezidiv vorliegt, basiert auf den Ergebnissen von Laboruntersuchungen. Das Tumoransprechen bzw. Rezidiv wurde entsprechend der international gültigen Kriterien durch einen unabhängigen Pathologen bewertet [26]. Das offene Design der Studie stellt für diesen Endpunkt keinen relevanten Verzerrungsaspekt dar, da es sich um objektive Kriterien handelt, die nahezu keiner Interpretation seitens der Endpunkterheber bedürfen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Das ITT-Prinzip wurde nicht adäquat umgesetzt, da sich die Analyse auf Patienten bezieht, die auf die Therapie angesprochen hatten (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte wurden berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie (A, B, C). Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurden neben den geplanten einseitigen auch zweiseitige Signifikanztests eingesetzt. Dies stellt keine relevante Verzerrung dar, da mit diesen Tests Anforderungen der Zulassungsbehörde umgesetzt wurden.
Insgesamt ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Da die Analyse auf Patientenbeschränkt ist, die auf die Therapie angesprochen haben, ist die Randomisierung aufgehoben. Daher ist die Analyse potentiell hoch verzerrt.
Auch hinsichtlich des Endpunkts Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben) stellt die Stammzelltransplantation einen möglichen Verzerrungsaspekt dar. Für den Endpunkt liegen keine Sensitivitätsanalysen mit angemessener Zensierung nach Stammzelltransplantation vor

Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Remissionsdauer (krankheitsfreies Überleben) als hoch eingestuft. Gründe für diese Bewertung sind die Verletzung des ITT-Prinzips sowie der Bruch der Randomisierung durch ein während der Studie aufgetretenes Ereignis (Komplett-remission).

Endpunkt: Komplettremission

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkt-erheber (Prüfärzte) waren nicht verblindet (A, B). Zur Bewertung einer Komplettremission wurden ausschließlich Laboruntersuchungen herangezogen. Diese wurden entsprechend der international gültigen Kriterien durch einen unabhängigen Pathologen ausgewertet [26]. Das offene Design der Studie stellt für diesen Endpunkt keinen relevanten Verzerrungsaspekt dar, da es sich um objektive und klar definierte Kriterien handelt, die nahezu keiner Interpretation seitens der Endpunkterheber bedürfen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und alle randomisierten Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte wurden berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie (A, B, C). Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz wurden neben den geplanten einseitigen auch zweiseitige Signifikanztests eingesetzt. Dies stellt keine relevante Verzerrung dar, da mit diesen Tests Anforderungen der Zulassungsbehörde umgesetzt wurden.
Insgesamt ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das offene Design stellt für den Endpunkt Komplettremission keinen Verzerrungsaspekt dar, da der Endpunkt unabhängig und nach klar definierten objektiven Kriterien bewertet wurde. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es ergaben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A). Die Analysen entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie. Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt (C).
Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Komplettremission daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Rate der Stammzelltransplantationen

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren nicht verblindet (A). Es ist nicht auszuschließen, dass die Kenntnis der Gruppenzuteilung die Prüfärzte bei der Entscheidung für oder gegen eine Stammzelltransplantation beeinflusst haben könnte

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein (Primäranalyse)**
☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein (Sensitivitätsanalysen nach Remissionsstatus)**

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

Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung <5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen (A). Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt (A). Ausgenommen davon sind die Sensitivitätsanalysen nach Remissionsstatus. In diese Analyse wurde eine Subpopulation eingeschlossen, die über ein während der Studie eingetretenes bzw. nicht eingetretenes Ereignis gebildet wurde. Die Randomisierung ist damit aufgehoben.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Alle im Studienprotokoll definierten Endpunkte wurden berichtet und die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie (A, B, C). Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Die Studie fand ausschließlich in den USA und Kanada statt. Die Rate der Stammzelltransplantationen scheint nach publizierten Daten in den USA niedriger zu sein als in Europa. Allerdings war die Rate in der Studie CLTR0310-301 unter Berücksichtigung des eingeschlossenen Patientenkollektivs mit besonders schlechter Prognose vergleichsweise hoch. Die Rate der Stammzelltransplantation dürfte sich auch in Europa einschließlich Deutschland regional unterscheiden. Daher erscheint es unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse des Endpunkts relevant d.h. in ihrer Ausrichtung verzerrt sind.
Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Obwohl es sich um einen objektiven Endpunkt handelt, ist nicht auszuschließen, dass das Ergebnis durch das offene Design der Studie verzerrt ist. Die Kenntnis der Gruppenzuteilung könnte die Prüfärzte bei ihrer Entscheidung für oder gegen eine Transplantation beeinflusst haben. Das ITT-Prinzip wurde in der Primäranalyse adäquat umgesetzt und es ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (A). Die Analyse nach Remissionsstatus ist potentiell hoch verzerrt, da sich die Analyse auf eine Subpopulation bezieht, die durch ein während der Studie stattgefundenes oder nicht stattgefundenes Ereignis gebildet wurde. Die Randomisierung ist damit aufgehoben. Die Analysen entsprechen der im statistischen Analyseplan festgelegten Auswertungsstrategie. Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt (C).
Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt Transplantationsrate als hoch eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie CLTR0310-301 handelt es sich um eine offene Studie und die Endpunkterheber (Prüfärzte) waren nicht verblindet (A). Die fehlende Verblindung kann zu einer Unter- oder Überschätzung des Risikos führen. Bei schweren oder schwerwiegenden UEs ist eine relevante Verzerrung aufgrund des offenen Designs allerdings unwahrscheinlich. Für diese Ereignisse liegen klar definierte Kriterien vor, die eine weitgehend objektive Bewertung erlauben. Aufgrund der Schwere der Erkrankung und der „harten" Wirksamkeitsendpunkte wurden nur schwere und schwerwiegende UEs bei der Nutzenbewertung berücksichtigt. Unter diesen Umständen können nur schwere oder potentiell lebensbedrohliche UEs den Nutzen der Intervention infrage stellen.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Bei der Analyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Dies entspricht dem Standardvorgehen in klinischen Studien. Fünf Patienten der 7+3-Chemotherapie-Gruppe wurden protokollgemäß aus der Analyse ausgeschlossen, da sie die Studienmedikation nicht erhalten hatten (B). Der Nichtberücksichtigtenanteil liegt in der Kontrollgruppe unter 5% (3,2%).
Das ITT-Prinzip wurde daher adäquat umgesetzt (A).

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Erfassung, Dokumentation und Beurteilung der UEs erfolgte standardisiert nach den Vorgaben der GCP-Verordnung. Alle im Studienprotokoll vordefinierten UEs von besonderem Interesse wurden berichtet (B). Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Die Behandlungsdauer unterschied sich zwischen den Behandlungsgruppen nicht wesentlich (A). Allerdings unterzogen sich mehr Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe der Konsolidierung. Nur Patienten, die auf die Induktion angesprochen hatten und deren Blutbild sich nach der zytotoxischen Chemotherapie hinreichend stabilisiert hatte, waren für die Konsolidierung geeignet. Die Möglichkeit der Konsolidierung hing somit vom Erfolg oder Misserfolg der Induktion sowie deren Verträglichkeit ab. Dies kann die Ergebnisse zuungunsten derjenigen Intervention verzerren, die wirksamer und/oder besser verträglich ist und als Folge dessen eine intensivere Therapie erlaubt.
Etwa der Hälfte der Patienten der CPX-351-Gruppe wurde die Konsolidierung ambulant verabreicht, während dies in der Kontrollgruppe nur selten der Fall war. Die Mehrzahl der Patienten der Kontrollgruppe stand daher im Gegensatz zur CPX-351-Gruppe während der Konsolidierung im Krankenhaus unter Dauerbeobachtung. Dies könnte dazu geführt haben, dass einige der UEs, insbesondere milde oder nicht schwere UEs, in der CPX-Gruppe nicht erfasst wurden. Allerdings wurden alle Patienten während der Behandlung protokollgemäß engmaschig überwacht. Zudem erscheint es unwahrscheinlich, dass die in dem vorliegenden Dossier berücksichtigten schweren UEs und SUEs nicht erfasst worden wären. Daher wird nicht angenommen, dass der Umstand, dass CPX-351 bei einem Teil der Patienten ambulant verabreicht wurde, die Ergebnisse relevant verzerrt.
Nach Maßgabe der FDA waren alle Krankenhauseinweisungen, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, als SUE zu berichten. Dies stellt eine potentielle Verzerrung dar, da durch diese Operationalisierung auch Ereignisse wie routinemäßige Untersuchungen, bereits geplante Krankenhausaufenthalte oder durch die Grunderkrankung bedingte Einweisungen als SUE erfasst wurden. Dies kann zu einer Überschätzung des Risikos führen.
Sonstige verzerrungsrelevante Aspekte wurden nicht festgestellt.

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotential wird für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse als hoch eingestuft. Da sich mehr Patienten der CPX-351- als der Kontrollgruppe der Konsolidierung unterzogen haben, ist der Endpunkt potentiell hoch verzerrt.

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 zur 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 Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).

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

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

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

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

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

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

☐ **nein:** Es liegen 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: