

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden
nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m.**

5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO

Wirkstoff: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin

Datum der Veröffentlichung: 2. Januar 2019

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis.....	3
Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Hintergrund	7
1 Einführung	8
2 Nutzenbewertung	9
2.1 Fragestellung	9
2.2 Zulassungsbegründende Studien.....	9
2.3 Liste der verwendeten Quellen.....	10
2.4 Studiencharakteristika	10
2.5 Endpunkte und statistische Methoden	18
2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte	18
2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte	21
2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene.....	33
2.5.4 Statistische Methoden.....	35
2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen	40
2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation	40
2.6.2 Mortalität.....	46
2.6.3 Morbidität.....	47
2.6.4 Lebensqualität	50
2.6.5 Sicherheit	50
3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen.....	57
3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von CPX-351	57
3.2 Design und Methodik der Studie	57
3.3 Wirksamkeit	60
3.4 Lebensqualität	61
3.5 Sicherheit.....	61
4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
5 Zusammenfassung der Bewertung	65
Referenzen	67

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Charakterisierung der Studie CLTR0310-301	10
Tabelle 2:	Charakterisierung der Intervention der Studie CLTR0310-301	16
Tabelle 3:	Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie CLTR0310-301	18
Tabelle 4:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität	21
Tabelle 5:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität	22
Tabelle 6:	Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit.....	27
Tabelle 7:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Behandlungsphase der Studie CLTR0310-301.....	31
Tabelle 8:	Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Nachbeobachtungsphase der Studie CLTR0310-301	31
Tabelle 9:	Verzerrungspotential der Studie CLTR0310-301 auf Studienebene	33
Tabelle 10:	Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CLTR0310-301	34
Tabelle 11:	Allgemeine Angaben Studie CLTR0310-301	40
Tabelle 12:	Charakterisierung der Studienpopulation der Studie CLTR0310-301 zu Baseline.....	42
Tabelle 13:	Medikation vor Eintritt in die Studie CLTR0310-301 - Sicherheitspopulation	44
Tabelle 14:	Begleitmedikation in Studie CLTR0310-301 - Sicherheitspopulation	45
Tabelle 15:	Stammzelltransplantationen in der Studie CLTR0310-301	45
Tabelle 16:	Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CLTR0310-301.....	46
Tabelle 17:	Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen in der Studie CLTR0310-301	48
Tabelle 18:	Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer in der Studie CLTR0310-301	49
Tabelle 19:	Zusammenfassung der UE in der Studie CLTR0310-301.....	51
Tabelle 20:	UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme.....	52
Tabelle 21:	UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit Inzidenz 5 % in einem der Studienarme.....	54
Tabelle 22:	SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme	55
Tabelle 23:	UE von besonderem Interesse	56
Tabelle 24:	Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301.....	65

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Studienverlauf der Studie CLTR0310-301	16
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens.....	47
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Remissionsdauer	50

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AML	Akute myeloische Leukämie
AML-CMMoI	AML mit chronischer myelomonozytärer Leukämie in der Vorgeschichte
AML-MDS	AML mit myelodysplastischen Syndrom in der Vorgeschichte
AML-MRC	AML mit myelodysplastischen Veränderungen
AST	Aspartat-Aminotransferase
CEBPA	CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha
CMMoI	Chronische myelomonozytäre Leukämie
CPX-351	Liposomales Daunorubicin und Cytarabin
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen)
CRF	Case Report Form
CRi	Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECHO	Echokardiographie
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status
eCRF	Electronic Case Report Form
ECT	Elektrocardiogram
ELN	European LeukemiaNet
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FLT3-ITD	FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 - Interne Tandemduplikation
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HMA	Hypomethylierende Substanz
HR	Hazard Ratio
ICD-O-3	Internationale Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
KI	Konfidenzintervall

LVEF	Linksventrikuläre Auswurfraction
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MUGA	Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie (Multiple Gated Acquisition Scan)
MW	Mittelwert
N	Anzahl
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NPM1	Nucleophosmin-1
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PP	Per protocol
PT	Preferred Term/s
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n
RKI	Robert-Koch-Institut
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse/n
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
SZT	Stammzelltransplantation
t-AML	Therapiebedingte AML
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Hintergrund

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA), ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V).

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

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Liposomales Daunorubicin und Cytarabin in seiner Sitzung am 11. Dezember 2018 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 18. September 2018 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

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

Die Nutzenbewertung wird am 2. Januar 2019 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

1 Einführung

Als akute myeloische Leukämien (AML) werden verschiedene hämatologische Stammzellerkrankungen zusammengefasst. Diese sind durch unreife Blutzellen und durch eine verminderte Produktion normaler blutbildender Zellen der myeloischen Linie im Knochenmark, Blut und anderen Geweben gekennzeichnet. Als Folge kommt es zu Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie mit den Symptomen Schwäche, Kurzatmigkeit, gestörte Wundheilung, Fieber, Infektionen, Blutungen und Blässe. Extramedulläre Manifestationen umfassen spezifische Symptome an der Haut, im zentralen Nervensystem, am Auge und in der Unterhaut [5,11]. Eine AML kann als de novo AML ohne vorherige hämatologische Erkrankung entstehen. Ebenso kann eine AML als sekundäre AML auf eine andere hämatologische Erkrankung oder auf eine Therapie folgen. Gemäß Einteilung der World Health Organization (WHO) wird eine AML, die auf die Behandlung mit einer zytotoxischen Therapie folgt, als therapiebedingte AML (t-AML) bezeichnet. Die Einteilung in eine AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) basiert gemäß dieser Einteilung auf einem myelodysplastischen Syndrom (MDS) in der Vergangenheit oder auf dem Vorhandensein von zytogenetischen Veränderungen, die mit einem MDS einhergehen. Von einer AML-MRC können somit sowohl de novo als auch sekundäre AML-Typen umfasst sein [2].

Laut European Public Assessment Report (EPAR) zu „Liposomales Daunorubicin und Cytarabin“ beträgt die jährliche Inzidenz der AML bei Erwachsenen 3,7 Fälle pro 100.000 Personen. Das Risiko einer AML-Erkrankung steigt mit dem Alter. In der Altersgruppe der < 65-Jährigen liegt die Inzidenz bei 1,8 pro 100.000 Personen, in der Altersgruppe der > 65-Jährigen liegt sie bei 17,6 pro 100.000 Personen. Das mediane Alter bei Diagnose wird mit 67 Jahren angegeben [4].

Die genaue Ursache für die Erkrankung ist unbekannt. Viele der genetischen Veränderungen, die in den Stammzellen identifiziert wurden, spielen eine Rolle bei leukämischen Zellumwandlungen und bei der Zellvermehrung. Demzufolge erfolgt die Unterteilung der AML nach der WHO-Klassifikation unter anderem anhand zytogenetischer Befunde [2]. Die AML-Klassifikation ergibt aus den Befunden des Blutbildes, mikroskopischen Untersuchungen von Knochenmarkausstrichen sowie zytogenetischen Untersuchungen und Immunphänotypisierung. Die AML ist umgehend behandlungsbedürftig. Ohne Behandlung führt die Erkrankung binnen weniger Wochen oder Monate zum Tod. Im Zusammenhang mit der Behandlung variiert die Lebenserwartung von Menschen mit AML in Abhängigkeit verschiedener Faktoren, wie dem Alter, dem Gesundheitsstatus, Komorbiditäten sowie den morphologischen, zytogenetischen, und immunphänotypischen AML-Merkmalen. Neben dem Alter stellen die zytogenetischen Merkmale den wichtigsten prognostischen Faktor dar. Die Risikoklassifizierung der ELN-Leitlinie in günstig, intermediär und ungünstig basiert auf zytogenetischen Befunden und dem Vorhandensein oder Nicht-Vorhandensein von Mutationen u. a. in den Genen NPM1, FLT3-ITD und CEBPA [3].

Therapieentscheidungen richten sich nach den körperlichen Eigenschaften der Betroffenen und deren Krankheitsbiologie. Bei jüngeren und älteren fitten Patienten besteht ein kurativer Therapieanspruch. Ein potentiell kurativer Therapieansatz umfasst eine Induktionstherapie mit dem Ziel der kompletten Remission und eine Konsolidierungstherapie zur Erhaltung der Remission. Wenn die Patienten für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, kommt eine Induktionstherapie mit Cytarabin in Kombination mit einem Antrazyklin gefolgt von einer Konsolidierungstherapie mit Cytarabin oder einer allogenen Stammzelltransplantation in Betracht [1,12].

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin enthält die beiden Wirkstoffe Daunorubicin sowie Cytarabin in einer liposomalen Verkapselung. Eine Einheit enthält 1,0 mg Cytarabin und 0,44 mg Daunorubicin.

2 Nutzenbewertung

2.1 Fragestellung

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (Vyxeos®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 50 Millionen Euro in den letzten 12 Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen:

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

2.2 Zulassungsbegründende Studien

Pivotale Studie

- Studie 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”

Supportive Studien

- Studie CLTR0308-204: “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”
- Studie 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”

Zudem werden im EPAR die einarmigen Studien CLTR0305-101 (Dosisfindung) und CLTR0310-206 (Pharmakokinetik und -dynamik) genannt. Diese werden in der Nutzenbewertung aufgrund des fehlenden Vergleichsarms und der für die Nutzenbewertung nicht relevanten Fragestellungen nicht dargestellt. Die supportive Studie CLTR0308-204 wird nicht in der Nutzenbewertung dargestellt, da ein nicht exakt quantifizierter, aber relevanter Anteil der Studienpopulation nicht vom Anwendungsgebiet umfasst ist und die Dosierung der Konsolidierungstherapie von der in der Fachinformation vorgegebenen Dosierung abweicht. Die supportive Studie CLTR0308-205 wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da ein Großteil der eingeschlossenen Patienten nicht vom Anwendungsgebiet umfasst ist.

2.3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (CPX-351) wurden folgende Studien und Daten herangezogen:

- Herstellerdossier zu CPX-351 [6]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment Report [4]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan der Studie CLTR0310-301 [7]
- Publikation zur Studie CLTR0310-301 [8]

2.4 Studiencharakteristika

Die Unterlagen zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens für CPX-351 basieren auf der Zulassungsstudie CLTR0310-301. Die Studie und die Intervention werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 charakterisiert.

Tabelle 1: Charakterisierung der Studie CLTR0310-301

Charakteristikum	Beschreibung
Design	Es handelt sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit 2 Behandlungsarmen. Die Studie enthält eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase. Patienten wurden stratifiziert nach • Alter - o 60-69 Jahre oder - o 70-75 Jahre • AML-Typ - o Therapiebedingte AML (t-AML) oder - o AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte (AML-MDS) und vorheriger Behandlung mit hypomethylierenden Substanzen (HMA) oder - o AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte (AML-MDS) ohne vorherige HMA-Behandlung oder - o AML mit chronischer myelomonozytäre Leukämie in der Vorgeschichte (AML-CMMol) oder - o De novo AML mit MDS-Karyotyp in den Interventionsarm (CPX-351) oder den Kontrollarm (Cytarabin und Daunorubicin) randomisiert. Patienten konnten in Abhängigkeit ihres Ansprechens (CR oder CRi) sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm bis zu 2 Induktionstherapien und bis zu 2 Konsolidierungstherapien erhalten. Die Nachbeobachtungsphase begann 30 Tage nach Beendigung der letzten Induktion oder Konsolidierung und dauerte bis zum Tod oder bis 5 Jahre nach Randomisierung. Während dieser Zeit wurden die Patienten bezüglich Wirksamkeit (Überleben, ereignisfreies Überleben, Ansprechen, Remissionsdauer) und Sicherheit beobachtet. Unter folgenden Bedingungen wird die Behandlungsphase bei Patienten abgebrochen und die Nachbeobachtungsphase für Wirksamkeitsendpunkte begonnen: • Abschluss der Behandlungsphase • Persistierende Erkrankung: fehlendes Ansprechen auf die Therapie • Rezidivierende Erkrankung: Wiederauftreten der Erkrankung nach CR oder CRi

Charakteristikum	Beschreibung
	• Inakzeptable Toxizität • Non-Compliance des Patienten mit dem Protokoll • Verabreichung einer Chemotherapie, die nicht gemäß Protokoll vorgesehen war • Interkurrente Erkrankung, die gemäß Beurteilung des Prüfarztes die Einschätzung des klinischen Status in bedeutender Weise beeinflusst und einen Abbruch der Therapie gemäß Protokoll erfordert Wenn ein Patient während der Behandlung und/oder Nachbeobachtung abbrechen möchte, werden keine weiteren Informationen gesammelt und der Patient wird unter „Zurücknahme der Einverständniserklärung“ klassifiziert. Jeder Patient, der an oder vor Tag 7 verstirbt, wird in die ITT-Analyse eingeschlossen, wird allerdings ebenfalls ersetzt, um eine adäquate Power der Studie zu gewährleisten. Die Nachbeobachtungsphase besteht aus Routinevisiten oder anderem Patientenkontakt, um den primären Endpunkt (Überleben) und andere Endpunkte mit Überlebenszeitanalysen (Zeit bis zum Rezidiv) einschätzen zu können. Die Nachbeobachtungsphase beginnt zu verschiedenen Zeitpunkten je nach Ansprechen auf die Behandlung: • Im Fall eines CR - o Beginn nach hämatologischer Regeneration im Anschluss an die letzte Behandlung (Induktion und/oder Konsolidierung) • Im Fall eines CRi - o Beginn nach hämatologischer Regeneration (auf eine absolute Anzahl an Neutrophile $> 500/\mu\text{L}$ und eine Thrombozytenzahl $> 50.000/\mu\text{L}$) oder Stabilisierung im Anschluss an die letzte Behandlung (Induktion und/oder Konsolidierung) • Im Fall einer andauernden Erkrankung / eines Therapieversagens - o Beginn 30 Tage nach Dokumentation der andauernden AML oder Abbruch der Studientherapie, falls von einer weiteren im Protokoll vorgegebenen Therapie kein Nutzen erwartet wird. Der 30-Tage-Zeitraum soll der Dokumentation der Erholung von akuten UE dienen. • Im Fall eines UE - o Beginn 30 Tage nach demjenigen UE, das gemäß Prüfarzt den Abbruch der laut Protokoll vorgesehenen Therapie erfordert. Der 30-Tage-Zeitraum erlaubt die Dokumentation der Erholung vom UE. Die Nachbeobachtungsperiode dauert bis zum Tod des Patienten oder bis 5 Jahre nach Randomisierung an. Patienten, die die Behandlungsphase mit bedeutender nicht-hämatopoetischer Toxizität abgeschlossen haben, werden für bis zu 4 zusätzliche Wochen nachverfolgt, bis sich die Toxizität auf $\leq$ Grad 1 reduziert hat, sich stabilisiert hat oder bis Beginn einer neuen Therapie, je nachdem was eher zutrifft. Bei Patienten mit unbewältigten UE nach 4 Wochen werden die Ereignisse als dauerhafte Folgeschäden klassifiziert. Die Nachbeobachtung für die Remissionsdauer und UE (sofern zutreffend) wird zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder dem Beginn einer Salvage- oder einer nicht protokollgemäßen Therapie zur Behandlung der Leukämie (für eine anhaltende Erkrankung) abgebrochen. Alle Patienten mit anhaltender oder rezidivierender Erkrankung oder diejenigen, die zu einer Stammzelltransplantation überwiesen wurden, werden bis zu 5 Jahre bezüglich Rezidiven und des Vitalstatus nachverfolgt. Der Sponsor kann die Studie unter folgenden Bedingungen vorzeitig beenden: • Nicht akzeptable Toxizität • Beendigung der Entwicklung des Arzneimittels

Charakteristikum	Beschreibung
	• Geringe Teilnahme an der Studie • Aufforderung einer regulatorischen Behörde
Population	Wesentliche Einschlusskriterien • Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der AML zwischen 60 und 75 Jahre • Gesicherte AML-Diagnose gemäß WHO (mindestens 20 % Blasten im peripheren Blut oder Knochenmark) • Nachweis einer vorhergehenden hämatologischen Erkrankung: - o Therapiebedingte AML (t-AML): Nachweis einer vorherigen zytotoxischen Therapie oder einer Strahlentherapie zur Behandlung einer unabhängigen anderen Erkrankung in Form eines Entlassbriefes oder Apothekenakten oder Strahlentherapieprotokollen - o AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte (AML-MDS): MDS im Vorhinein der AML-Diagnose gesichert durch eine Untersuchung des Knochenmarks - o AML mit CMMoL in der Vorgeschichte: CMMoL im Vorhinein der AML-Diagnose gesichert durch eine Untersuchung des Knochenmarks - o De novo AML mit MDS-typischen Veränderungen: MDS-typische Veränderungen gemäß FISH oder Zytogenetik Veränderungen laut Kriterien der WHO • ECOG-PS von 0-2 • Laborwerte, die die folgenden Vorgaben erfüllen: - o Serum-Kreatinin < 2,0 mg/dl - o Gesamtbilirubin im Serum < 2,0 mg/dl; Patienten mit dem Gilbert-(Meulengracht-)Syndrom sollten den medizinischen Monitor der Studie kontaktieren - o Serum-ALT oder -AST unterhalb des 3-fachen des oberen Normbereiches (bei erkrankungsbedingt erhöhten Leberwerten Kontaktaufnahme mit dem medizinischen Monitor) - o Kardiale Auswurfraction $\geq 50\%$ in der Echokardiographie oder Radionuklid-Ventrikulographie (MUGA) - o Patienten mit malignen Zweiterkrankungen in Remission können teilnehmen, vorausgesetzt, die Erkrankung ist über mehr als 6 Monate nach zytotoxischer Chemotherapie klinisch stabil, dokumentiert zur Screening-Visite durch Bildgebung, Tumormarkerstudien etc.). Patienten, die andere Langzeitbehandlungen wie z.B. eine Hormontherapie erhalten (keine Chemotherapie), sind geeignet. Wesentliche Ausschlusskriterien • Myeloproliferative Neoplasien (definiert als essentielle Thrombozytose oder Polycythaemia Vera oder idiopathische Myelofibrose vor Diagnose der AML) oder kombinierte myelodysplastische und myeloproliferative Neoplasien in der Anamnese, ausgenommen CMMoL • Akute Promyelozytenleukämie [t(15;17)] oder prognostisch günstige Zytogenetik, einschließlich t(8;21) oder inv16, falls dies zum Zeitpunkt der Randomisierung bekannt ist • Klinischer Nachweis einer akuten ZNS-Leukämie • Akute (unkontrollierte oder metastasierende) maligne Zweiterkrankung • Vorherige Induktionstherapie der AML; nur Hydroxyharnstoff ist zur Kontrolle des Blutbilds erlaubt. Ausschluss von Patienten mit MDS, dessen HMA Dosierung und Planung sich nach AML-Diagnose verändert; Ausschluss von Patienten, die zuvor

Charakteris- tikum	Beschreibung
	eine AML-Therapie erhalten haben wie Cytarabin allein ($> 1 \text{ g/m}^2/\text{Tag}$) oder in Kombination mit einem Anthracyclin oder eine Stammzelltransplantation • Jede gegen MDS gerichtete Therapie (konventionell oder als Prüfpräparat) muss 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation abgeschlossen sein; ausgenommen Hydroxyharnstoff, der bei rasch voranschreitender Erkrankung bis 24 Stunden vor der ersten Dosis erlaubt ist. Durch MDS-Vorthherapie bedingte Toxizität muss vor Start der Behandlung auf Grad 1 oder geringer abgeklungen sein. • Jeder große chirurgische Eingriff oder Strahlentherapie innerhalb von 4 Wochen • Vorherige kumulative Anthrazyklin-Exposition von mehr als 368 mg/m^2 Daunorubicin (oder äquivalent) • Herzmuskelerkrankungen, die zu Herzversagen führen (NYHA Klasse III oder IV), unabhängig von der Ursache (z.B. Kardiomyopathie, ischämische Herzkrankheit, bedeutende Fehlfunktion der Herzklappen, hypertensive Herzkrankheit, Herzinsuffizienz) • Akute oder nicht kontrollierte Infektion; ausgenommen Patienten, die eine Behandlung (Antibiotika, Antimykotika oder antivirale Medikamente) erhalten haben und seit mindestens 72 Stunden fieberfrei und hämodynamisch stabil sind • Aktueller Nachweis einer systemischen 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 • Morbus Wilson oder andere Kupferspeicherkrankheit in der Vergangenheit
Intervention und Zahl der Patienten	Interventionsarm: CPX-351 • Randomisierte Patienten: 153 • Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben: 153 Kontrollarm: Cytarabin und Daunorubicin • Randomisierte Patienten: 156 • Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben: 151 Im Kontrollarm haben 5 Patienten keine Studienmedikation erhalten, da sie ihr Einverständnis sofort nach Randomisierung widerrufen haben. Daraufhin hat der Sponsor der Studie an alle Studienzentren kommuniziert, dass die Prüfarzte die Patienten darüber aufklären sollen, vor Durchführung von Analysen keine Schlussfolgerungen über das Ergebnis der Studie zu ziehen. Im Anschluss daran hat kein weiterer Patient zwischen Randomisierung und Erhalten der Behandlung sein Einverständnis zurückgezogen.
Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer • Einschluss des ersten Patienten: 13. Dezember 2012 • Einschluss des letzten Patienten: keine Information in Studienunterlagen identifiziert, laut Publikation [8] November 2014 • Zeitpunkt für primäre Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben (nach 236 Todesfällen): 31. Dezember 2015 (Datenschnitt des vorliegenden Studienberichts) • Datum des Studienberichts: 24. Februar 2017 • Laut Herstellerdossier dauert die Nachbeobachtung noch bis zum Jahr 2019

Charakteristikum	Beschreibung
	Ort der Durchführung • 39 Zentren in 2 Ländern: • USA (35 Zentren), Kanada (4 Zentren)
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	Primärer Endpunkt • Gesamtüberleben Sekundäre Zielkriterien/Endpunkte • Leukämie-freier Zustand • Postinduktions-Ansprechen (CR, CR+CRi; morphologisches, zytogenetisches und molekulares Ansprechen) • Remissionsdauer • Ereignisfreies Überleben • Bestes Ansprechen nach Behandlung (CR, CR+CRi) • Stammzelltransplantationen • Sicherheit und Praktikabilität als Konsolidierungstherapie • Erhöhung des Serumkupferwerts • Pharmakokinetik • Pharmakoökonomik • Sicherheit Post-hoc für das Dossier ausgewertete Endpunkte (nicht im Studienbericht) -
Subgruppenanalysen	A priori geplant <i>Für zeitabhängige Endpunkte</i> • Alter - o 60-69 Jahre oder - o 70-75 Jahre • AML-Typ - o Therapiebedingte AML (t-AML) oder - o AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) und vorheriger HMA-Behandlung oder - o AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) ohne vorherige HMA-Behandlung oder - o AML mit CMMoL in der Vorgeschichte (AML-CMMoL) oder - o De novo AML mit MDS-Karyotyp Dies entspricht den Stratifizierungsfaktoren der Studie. Post-hoc im Studienbericht ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienprotokoll geplant) <i>Ansprechen</i> • Alter - o 60-69 Jahre oder - o 70-75 Jahre • AML-Typ - o Therapiebedingte AML (t-AML) oder - o AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) und vorheriger HMA-Behandlung oder - o AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) ohne vorherige HMA-Behandlung oder - o AML mit CMMoL in der Vorgeschichte (AML-CMMoL) oder

Charakteristikum	Beschreibung
	- o De novo AML mit MDS-Karyotyp Dies entspricht den Stratifizierungsfaktoren der Studie. Post-hoc für das Dossier ausgewertete Subgruppen (nicht im Studienbericht) • keine Im Herstellerdossier ist angegeben, dass auf die „Untersuchung weiterer Subgruppenmerkmale gemäß Dossievorgabe, d.h. Geschlecht, Krankheitsschwere (z.B. ECOG) bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte“ verzichtet wurde.

Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AML-CMMol: AML mit chronischer myelomonozytäre Leukämie in der Vorgeschichte; AML-MDS: AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte; AST: Aspartat-Aminotransferase; CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; HMA: Hypomethylierende Substanz; ITT: Intention-to-treat; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; MUGA: Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie; NYHA: New York Heart Association; t-AML: Therapiebedingte AML; WHO: World Health Organization

Protokolländerungen

Im finalen Studienprotokoll (Version 2.3 vom 4. November 2013) werden die verschiedenen Versionen des Studienprotokolls genannt. Version 1.0 des Studienprotokolls stammt vom 22. Mai 2012. Die weiteren Versionen enthielten folgende, für die Nutzenbewertung relevante, Änderungen:

Version 2.0 (1. Amendment; 12. März 2013, nach Einschluss des ersten Patienten): In dieser Version wurde insbesondere die Fallzahlplanung angepasst. Die Anzahl an zu randomisierenden Patienten wurde von 240 auf 300 Patienten erhöht. Des Weiteren wurde ein optionaler Konsolidierungsplan für Patienten mit einer Lebenszeitexposition von > 500 mg/m² Daunorubicin oder einem entsprechendem Äquivalent eingeführt. Ebenso wurde die Untersuchung der Sicherheit von einem primären Ziel zu einem sekundären Ziel der Studie.

Version 2.1 (2. Amendment; 17. September 2013): Diese Version des Studienprotokolls wurde laut Version 2.3 nie herausgegeben. Somit liegen keine Informationen zu dieser Version des Studienprotokolls vor.

Version 2.2 (3. Amendment; 9. Oktober 2013): administratives Amendment, keine relevanten Änderungen.

Version 2.3 (4. Amendment; 4. November 2013): Die Berichtspflicht für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurde geändert. Um den Anforderungen der FDA zu entsprechen, wurde ein Absatz entfernt, der zuvor vorsah, dass Hospitalisierungen, die aus einer unkomplizierten febrilen Neutropenie, einem Blutungsereignis Grad 1 bis 3 (mit oder ohne Thrombozytentransfusion) oder einer Krankheitsprogression resultierten, nicht als SUE gelistet werden müssen. Ebenso wurden vor Protokolländerung Hospitalisierungen für Routineprozeduren, Untersuchungen und die Verabreichung einer Chemotherapie nicht als SUE berücksichtigt. Nach der Protokolländerung mussten somit alle Hospitalisierungen als SUE gelistet werden.

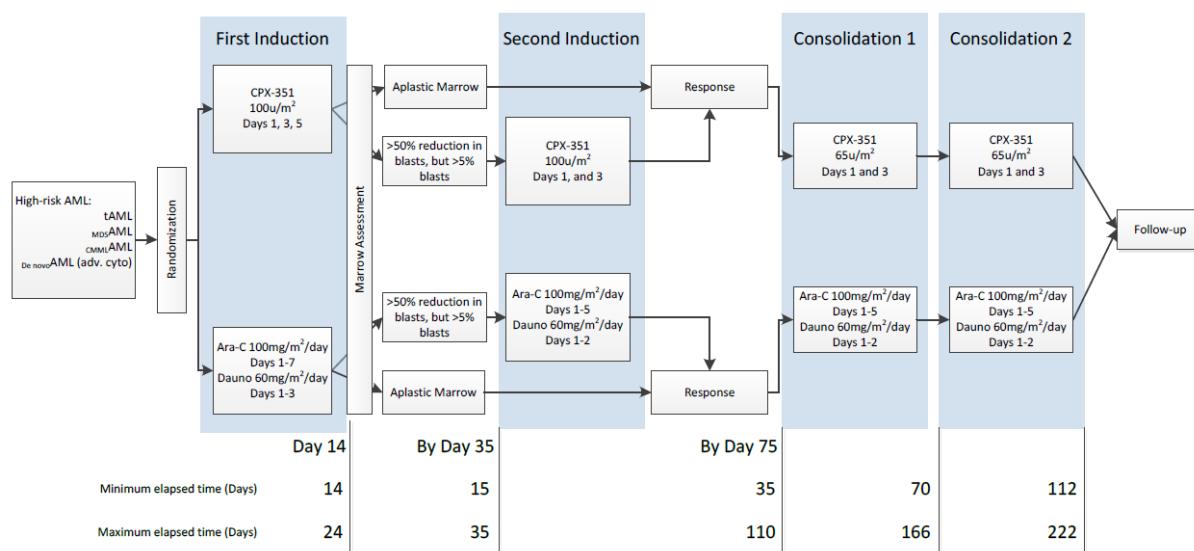


Abbildung 1: Studienverlauf der Studie CLTR0310-301

Tabelle 2: Charakterisierung der Intervention der Studie CLTR0310-301

CPX-351	Cytarabin und Daunorubicin
Induktionstherapie Patienten können bis zu 2 Induktionstherapien erhalten. Die Induktion ist abgeschlossen, wenn ein Patient • ein bestätigtes CR erreicht hat • ein CRi erreicht hat und die Konsolidierung vor Erholung der hämatologischen Werte begonnen wird • eine persistierende oder rezidivierende Erkrankung aufweist • aufgrund seines Zustands nicht bezüglich des Ansprechens beurteilt werden kann und keine weitere Studienbehandlung erfolgen kann oder wird	
Initiale Induktionstherapie Die initiale Induktionstherapie beginnt innerhalb von 24 Stunden nach Randomisierung. Abhängig von Art und Ausmaß des Ansprechens und der Toxizitäten können Patienten mit einer Konsolidierungstherapie weiterbehandelt werden, eine zweite Induktionstherapie erhalten oder es kann die Behandlungsphase abgebrochen werden und Patienten werden in der Nachbeobachtungsphase weiterbeobachtet.	
Initiale Induktionstherapie • CPX-351 mit einer Dosis von 100 Einheiten/m² per Infusion an den Tagen 1, 3 und 5	Initiale Induktionstherapie • Cytarabin und Daunorubicin „7+3“ - o Cytarabin mit einer Dosis von 100 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 7 mittels kontinuierlicher Infusion und - o Daunorubicin mit einer Dosis von 60 mg/m²/Tag per Infusion an den Tagen 1, 2 und 3
Zweite Induktionstherapie Eine zweite Induktionstherapie wird für Patienten stark empfohlen, für die eine Reduktion der Leukämie-Last dokumentiert wurde. Eine zweite Induktionstherapie ist für alle Patienten verpflichtend, die eine mehr als 50%ige Reduktion der Anzahl an Blasten an Tag 14 gemäß Untersuchung des Knochenmarks aufweisen, falls die Verabreichung der Therapie als sicher eingeschätzt wird. Sofern das Knochenmark an Tag 14 nicht auswertbar ist oder die Untersuchung bezüglich des morphologisch Leukämie-freien Zustands nicht eindeutig ist, kann eine zweite Untersuchung 5 bis 10 Tage später erfolgen. Dies erfolgt im Ermessen des behandelnden Arztes, um den Effekt und den Bedarf einer zweiten Induktionstherapie	

CPX-351	Cytarabin und Daunorubicin
einzuschätzen. Patienten mit Nachweis einer Aplasie/Hypoplasie (< 5 % Blasten) und Patienten mit nicht eindeutigen Ergebnissen des Knochenmarks, deren Knochenmark erneut untersucht wird, sollen keine zweite Induktionstherapie erhalten. Bei Patienten, die nach zwei Induktionstherapien kein Ansprechen (CR+CRi) erreicht haben, wird die Behandlungsperiode abgebrochen und sie werden bezüglich des Vitalstatus nachverfolgt. Die zweite Induktionstherapie muss bis Tag 35 begonnen worden sein.	
<u>Zweite Induktionstherapie</u> • CPX-351 mit einer Dosis von 100 Einheiten/m² per Infusion an den Tagen 1 und 3	<u>Zweite Induktionstherapie</u> • Cytarabin und Daunorubicin „5+2“ - o Cytarabin mit einer Dosis von 100 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 5 mittels kontinuierlicher Infusion und - o Daunorubicin mit einer Dosis von 60 mg/m²/Tag per Infusion an den Tagen 1 und 2
Konsolidierungstherapie Patienten mit dokumentiertem Ansprechen (CR oder CRi) können bis zu 2 Konsolidierungstherapien erhalten. Vor Beginn der Konsolidierung müssen die Ergebnisse der Knochenmarkbiopsie / -punktion und der Untersuchung des peripheren Bluts an den Sponsor übermittelt werden. Vor der ersten Konsolidierungstherapie muss die LVEF $\geq$ 50 % betragen und vor jeder Konsolidierungstherapie müssen Patienten einen ECOG-PS von 0 bis 2 aufweisen. Die erste Konsolidierung darf nicht früher als 35 Tage nach und nicht später als 75 Tage nach Beginn der letzten Induktionstherapie verabreicht werden. Patienten müssen sich auf eine absolute Anzahl an Neutrophile > 500/μL und eine Thrombozytenzahl > 50.000/μL erholt haben, um die erste oder zweite Konsolidierungstherapie erhalten zu können. Die zweite Konsolidierung wird 35 bis 56 Tage nach Beginn der ersten Konsolidierung verabreicht. Es ist keine andere Chemotherapie als Konsolidierung erlaubt. Lediglich eine Stammzelltransplantation ist als Ersatz oder in Folge der Konsolidierungstherapie erlaubt.	
<u>Konsolidierungstherapie</u> • CPX-351 mit einer Dosis von 65 Einheiten/m² per Infusion an den Tagen 1 und 3	<u>Konsolidierungstherapie</u> • Cytarabin und Daunorubicin „5+2“ - o Cytarabin mit einer Dosis von 100 mg/m²/Tag an den Tagen 1 bis 5 mittels kontinuierlicher Infusion und - o Daunorubicin mit einer Dosis von 60 mg/m²/Tag per Infusion an den Tagen 1 und 2
Salvage-Therapie Patienten, die niemals ein CR/CRi nach Verabreichung einer Induktionstherapie erreicht haben und Patienten, die ein CR/CRi erreicht haben, aber später ein Rezidiv erlitten, können eine Salvage-Therapie erhalten.	
Nicht erlaubte Begleitmedikation • Andere Anti-Krebs-Behandlungen oder sich in Untersuchung befindende Therapien sind während der Behandlungsphase nicht erlaubt. Erlaubte Begleitmedikation • Infektionsprophylaxe - o Der prophylaktische Gebrauch von Antiinfektiva wird während der Zeit einer schweren Neutropenie bis zur Erholung auf eine absolute Anzahl an Neutrophile auf $\geq$ 500/μL stark empfohlen. Die Auswahl der Antiinfektiva erfolgt gemäß institutionellem Protokoll. Der Gebrauch von Antiinfektiva zur Prophylaxe und Behandlung muss im CRF dokumentiert werden.	

CPX-351	Cytarabin und Daunorubicin
- Wachstumsfaktoren - Der Gebrauch von Wachstumsfaktoren erfolgt gemäß institutionellem Protokoll und gemäß der Kriterien der American Society of Clinical Oncology. Der Gebrauch von Wachstumsfaktoren muss im CRF dokumentiert werden. - Transfusionsunterstützung - Der Gebrauch von Transfusionsunterstützung (Erythrozyten oder Thrombozyten) erfolgt gemäß institutionellem Protokoll. Der Gebrauch von Transfusionsunterstützung muss im CRF dokumentiert werden. Prämedikation - Im Interventionsarm (CPX-351) - Übelkeit und Erbrechen - Patienten können eine Prämedikation gemäß institutionellem Standard erhalten. - Hypersensitivität/Infusionsbedingte Reaktionen - Patienten erhalten initial während der ersten Infusion im Rahmen der ersten Behandlung routinemäßig eine Prämedikation gegen Hypersensitivität oder infusionsbedingte Reaktionen. Falls ein Patient eine Hypersensitivitätsreaktion entwickelt, sollte er während allen folgenden Infusionen eine Prämedikation erhalten. Sofern aus einer Hypersensitivität oder einer infusionsbedingten Reaktion eine klinisch relevante Toxizität resultiert, erfolgt die Wahl der Wirkstoffe, die Dosierung und die zeitliche Gabe der Prämedikation gemäß Prüfarzt. Zusätzlich kann eine Entscheidung zur Verlängerung der Infusionszeit auf 2 Stunden oder mehr erfolgen. - Im Kontrollarm (Daunorubicin und Cytarabin) - Die Prämedikation für die Verabreichung von Daunorubicin und Cytarabin erfolgt gemäß lokalem Standard.	

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRF: Case Report Form; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction

2.5 Endpunkte und statistische Methoden

Laut SGB V § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 sind nicht verpflichtend vorzulegen.

Im folgenden Kapitel werden schrittweise die Eignung der vorgelegten Endpunkte hinsichtlich Patientenrelevanz, Operationalisierung, Validität, Verzerrungspotenzial und statistischer Auswertung beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen.

2.5.1 Patientenrelevanz der Endpunkte

Tabelle 3: Bewertung der Patientenrelevanz der Endpunkte der Studie CLTR0310-301

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung
Gesamtüberleben	Mortalität	Ja	Ja
Ansprechen	Morbidität	Ja	Nein ¹⁾
Remissionsdauer		Ja	Unklar ²⁾

Endpunkt	Kategorie	Durch den pU als patientenrelevant bewertet	Patientenrelevanz in der Nutzenbewertung
Ereignisfreies Überleben		Ja	Nein
Rate der Stammzelltransplantationen		Ja	Nein
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja ³⁾

¹⁾ Endpunkt wird aufgrund der klinischen Bedeutung im vorliegenden Anwendungsgebiet trotz fehlender Patientenrelevanz dargestellt.

²⁾ Die Patientenrelevanz des Endpunktes wird in der vorliegenden Operationalisierung als unklar eingeschätzt. Der Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

³⁾ Patientenrelevanz von Laborparametern unklar.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; pU: Pharmazeutischer Unternehmer

Mit dem Herstellerdossier zu CPX-351 legt der pU Unterlagen für Endpunkte vor, die in dieser Nutzenbewertung nicht als patientenrelevant eingeschätzt werden. Diese Endpunkte werden nachfolgend mit entsprechender Begründung der Einschätzung aufgeführt.

Ansprechen

Der Endpunkt „Ansprechen“ wird in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der klinischen Bedeutung werden die Ergebnisse zum Ansprechen allerdings ergänzend dargestellt. Für weitere Informationen zu diesem Endpunkt siehe Tabelle 5.

Remissionsdauer

Die Patientenrelevanz der „Remissionsdauer“ wird in der vorliegenden Operationalisierung für die vorliegende Indikation als unklar eingeschätzt. Aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts und aufgrund der unklaren Patientenrelevanz werden die Ergebnisse zur Remissionsdauer in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Für weitere Informationen zu diesem Endpunkt siehe Tabelle 5.

Ereignisfreies Überleben

Das Ereignisfreie Überleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zum Eintreten eines der folgenden Ereignisse:

- Tod aus jedwedem Grund,
- Rezidiv nach bestätigtem CR oder CRi,
- Versagen der Induktionstherapie (persistierende Erkrankung).

Die Operationalisierung des Überlebens und des Rezidivs nach bestätigtem CR oder CRi kann Tabelle 4 und Tabelle 5 entnommen werden. Ein Therapieversagen lag vor, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- Persistierende Erkrankung definiert als Ausbleiben eines CR oder CRi; die Erhebung umfasst lediglich Patienten, die mindestens die ersten 7 Tage nach Abschluss der initialen Behandlung überlebten; es ist der Nachweis einer persistierenden Leukämie im Blut oder Knochenmark oder durch eine extramedulläre Manifestation erforderlich
- Tod in Aplasie definiert als Tod nach mind. 7 Tagen nach Ende der initialen Behandlung bei nachgewiesener Zytopenie; Nachweis von aplastischem oder hypoplastischem

Knochenmark ist innerhalb von 7 Tagen vor dem Tod ohne Nachweis einer persistierenden Leukämie erforderlich

- Tod unbekannter Ursache definiert als Tod vor Abschluss der Therapie oder innerhalb von weniger als 7 Tagen nach deren Abschluss oder Tod mind. 7 Tage nach Ende der initialen Behandlung ohne Nachweis von Blasten im Blut; zum Zeitpunkt der Erholung des Bluts liegt keine Untersuchung des Knochenmarks vor

Es handelt sich beim Ereignisfreien Überleben um einen kombinierten Endpunkt basierend auf den Ereignissen Tod, Rezidiv nach vorherigem CR oder CRi und Therapieversagen. Die Patientenrelevanz der Ereignisse Tod und Rezidiv nach vorherigem CR oder CRi kann Tabelle 4 und Tabelle 5 entnommen werden. Das Ereignis „Therapieversagen“ wird als nicht patientenrelevant eingeschätzt, da die Bestätigung einer „Persistierenden Erkrankung“ definiert als Ausbleiben eines CR oder CRi als nicht patientenrelevant eingeschätzt wird. In Tabelle 5 ist beschrieben, aus welchen Gründen das „Ansprechen“ nicht als patientenrelevant eingeschätzt wird. Die gleiche Begründung gilt auch für das „Therapieversagen“ bzw. das „Ausbleiben eines CR oder CRi“.

Somit werden im Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ Endpunkte mit unterschiedlicher Patientenrelevanz kombiniert. Zusammenfassend wird der Endpunkt „Ereignisfreies Überleben“ daher als nicht patientenrelevant eingeschätzt. Die Komponenten „Gesamtüberleben“ und „Remissionsdauer“ werden in der Nutzenbewertung berücksichtigt bzw. ergänzend dargestellt. Auf eine ergänzende Darstellung des kombinierten Endpunkts wird daher verzichtet.

Rate der Stammzelltransplantationen

Eine Stammzelltransplantation konnte laut Studienprotokoll entweder anstelle oder nach einer konsolidierenden Therapie mit den Prüfpräparaten durchgeführt werden. Die Entscheidung, ob eine Stammzelltransplantation zur Post-Remissionstherapie eingeleitet wird, oblag dem Prüfarzt entsprechend der klinikeigenen Therapiestandards. Studienspezifische Vorgaben bezüglich der Durchführung einer Stammzelltransplantation wurden nicht identifiziert.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird der Endpunkt „Rate der Stammzelltransplantationen“ in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevant eingeschätzt. Eine Stammzelltransplantation wird im vorliegenden Anwendungsgebiet zwar als kurative Therapieoption angesehen, es handelt sich allerdings nicht um die einzige potentiell kurative Therapieoption, sodass auch ohne die Durchführung einer Stammzelltransplantation eine potentielle Kuration möglich erscheint. Darüber hinaus ergäben sich gravierende Unsicherheiten bei der Interpretation von Ergebnissen zu diesem Endpunkt. Dies ist zum einen darin begründet, dass die Durchführung einer Stammzelltransplantation weder ein Ziel der Studie darstellt noch im Behandlungsalltag standardmäßig auf die Behandlung mit der Studienmedikation bestehend aus Induktions- und Konsolidierungstherapie folgt. Des Weiteren werden keine Kriterien genannt, die die Durchführung einer Stammzelltransplantation im Rahmen der Studie begünstigen bzw. verhindern. Es wird lediglich auf die lokalen Therapiestandards verwiesen. Daraus folgt auch, dass im Rahmen der Studie unklar ist, ob die Durchführung einer Stammzelltransplantation als positiver oder als negativer Effekt der Therapie zu werten ist. Aus diesen Gründen wird auf eine Darstellung von Ergebnissen zu diesem Endpunkt in der Nutzenbewertung verzichtet.

2.5.2 Charakterisierung der patientenrelevanten und ergänzend dargestellten Endpunkte

Im Folgenden werden die als patientenrelevant eingeschätzten und ergänzend dargestellten Endpunkte (s. Tabelle 3) hinsichtlich ihrer Operationalisierung und Validität bewertet. Das Ergebnis der Betrachtung der Endpunkte findet sich aufgeteilt nach Endpunktkategorien in Tabelle 4, Tabelle 5 und Tabelle 6.

Tabelle 4: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Mortalität

Mortalität	
Endpunkt	Gesamtüberleben
Operationalisierung	Das Gesamtüberleben ist definiert als Zeit zwischen Randomisierung bis zum Tod aus jedwedem Grund. Patienten, für die nicht bekannt ist, dass sie zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung verstorben sind, werden zum letzten bekannten Datum, an dem sie noch lebten, zensiert. In einem Addendum zum statistischen Analyseplan (vom 8. Februar 2016), das nach dem Datenschnitt für den vorliegenden Studienbericht erstellt wurde, erfolgte diesbezüglich eine Konkretisierung. Demnach wird für Patienten ohne erfassten Vitalstatus während der Nachbeobachtungsphase das Datum zu Behandlungsende oder das Datum, an dem eine nicht protokollkonforme Anti-Leukämie-Therapie eingeleitet wurde, je nachdem was später zutrifft, als letzter Kontakt gewertet. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Primäranalyse (nach 236 Todesfällen) zensiert, wenn sie zu diesem Zeitpunkt oder danach nachgewiesenermaßen noch lebten. Patienten werden bis zu 5 Jahre nach Randomisierung nachverfolgt. Während der Nachbeobachtungsphase erfolgt die Dokumentation des Vitalstatus im ersten Jahr einmal monatlich (± 10 Tage) und in den Folgejahren einmal jährlich über bis zu 5 Jahre. Der Vitalstatus der Patienten wurde während der planmäßigen Visiten oder anderer Patientenkontakte erfasst. Die Nachbeobachtung dauert laut Herstellerdossier noch bis 2019. Auswertungspopulation Die Analyse des Gesamtüberlebens erfolgt auf Basis der ITT-Population. Es wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, für die Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten, bei Beginn einer Konditionierungstherapie für das Gesamtüberleben zensiert werden, um die Transplantation als konfundierenden Faktor in der Analyse zu berücksichtigen.
Bewertung	Operationalisierung: Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Validität: Die Erhebung des Endpunkts ist valide. Patientenrelevanz: Das Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, <u>der Verlängerung des Überlebens</u>, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben der Studie CLTR0310-301 werden in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von CPX-351 eingeschlossen.

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; ITT: Intention-to-treat

Tabelle 5: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Morbidität

Morbidität	
Endpunkt	Ansprechen
Operationalisierung	Der Endpunkt „Ansprechen“ umfasst Patienten, die ein CR oder ein CRi erreichen. Zudem werden Ergebnisse einzeln für Patienten, die ein CR erreichen, dargestellt. Die Untersuchung des Ansprechens erfolgte lokal und Entscheidungen bezüglich des Beginns einer Postremission-Chemotherapie oder einer Überweisung zu einer Transplantation erfolgten laut Studienbericht gemäß lokalem institutionellem Standard. Zusätzlich zur Einschätzung durch den Studienarzt erfolgte zu einem späteren Zeitpunkt eine unabhängige Begutachtung der Berichte der Knochenmarkuntersuchungen, der peripheren Blutwerte und der Erholung der Thrombozyten sowie der Transfusionsberichte. Die im Studienbericht und in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse entsprechen, sofern nicht anderweitig deklariert, den durch einen unabhängigen Hämatopathologen bestätigten Ergebnisse. Zur Messung des „besten Ansprechens“ konnten Patienten mit einem CRi während oder nach der Konsolidierung auf ein CR 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. Definition von CR und CRi Patienten ohne Untersuchung des Knochenmarks nach Baseline werden in der Analyse des „Ansprechens“ als Nicht-Ansprecher gewertet. <u>CR</u> Ein CR galt als erreicht, wenn alle der folgenden Kriterien vorlagen: - Im Knochenmark: - Blastenanteil < 5 %, - Nichtvorhandensein von Auerstäbchen - Im peripheren Blut: $\geq 1,0 \times 10^9/l$ Neutrophile (1.000/μl) $\geq 100 \times 10^9/l$ Thrombozyten (100.000/μl) - Keine Notwendigkeit von Erythrozyten-Transfusionen - Nichtvorhandensein einer extramedullären Erkrankung Ein CR musste durch eine Knochenmarkuntersuchung bestätigt werden. Es ist keine Mindestansprechdauer vorgegeben. Grundsätzlich wird das Ansprechen auf die Induktionstherapie demjenigen Tag zugewiesen, an dem die Kriterien für ein CR oder ein Therapieversagen das erste Mal erfüllt sind. <u>CRi</u> Für ein CRi mussten mit Ausnahme von 2 Kriterien alle Kriterien eines CR erfüllt sein. Wenn eines der beiden folgenden Kriterien erfüllt wurde und alle sonstigen Kriterien des CR erfüllt waren, lag ein CRi vor: - Neutropenie ($< 1,0 \times 10^9/l$) [(1.000/μl)] oder - Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) [100.000/μl]. Ein CRi musste durch eine Knochenmarkuntersuchung bestätigt werden. Einige Patienten werden vor Beginn der Konsolidierung keine komplette hämatologische Regeneration erreichen können. Die Feststellung eines CRi konnte nicht vor Tag 35 nach Beginn der letzten Induktion erfolgen (zwischen Tag 35 und 56). Für Patienten, bei denen sich die Blutwerte in dem Maße erholt hatten, dass eine Konsolidierung geplant werden konnte (Anzahl an Neutrophile $\geq 500/\mu L$ und Anzahl an Thrombozyten $\geq 50.000/\mu L$), wird ein CRi für den Tag ausgewiesen, an dem die

Morbidität	
	Konsolidierungstherapie initiiert wird, aber die peripheren Blutwerte nicht die Kriterien eines CR erfüllen. Erhebungszeitpunkte Die Bewertung des Ansprechens erfolgte nach Verabreichung der Induktionstherapie(n). Die Untersuchung des Knochenmarks und die des peripheren Bluts müssen nicht am selben Tag durchgeführt werden, die hämatologische Regeneration muss allerdings innerhalb von 14 Tagen der Knochenmarkuntersuchung erfolgen. <u>Körperliche Untersuchung</u> Eine körperliche Untersuchung erfolgte innerhalb von 3 Tagen vor Randomisierung und während der Induktions- und Konsolidierungstherapien an den Tagen 10 und 42 der Therapiezyklen. Während der Nachbeobachtungsphase erfolgten keine körperlichen Untersuchungen. <u>Untersuchung des Bluts</u> Eine Untersuchung des Bluts erfolgte innerhalb von einem Tag vor Randomisierung und während der Induktions- und Konsolidierungstherapien an den Tagen 1, 3, 5, 7, 10 (± 1), 14 (± 2) der Therapiezyklen und anschließend wöchentlich (± 2 Tage) bis Tag 42 oder bis zur hämatologischen Regeneration oder bis zum Ausschluss aus der Behandlungsphase, je nachdem was später zutrifft. Während der Nachbeobachtungsphase erfolgt die Untersuchung des Bluts bis zu einem Jahr nach Randomisierung einmal monatlich (± 10 Tage) sowie bei Beginn einer neuen Therapie und/oder Auftreten eines Rezidivs. Die Nachbeobachtung für das Ansprechen wird zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder zum Zeitpunkt einer Salvage-Therapie oder einer nicht protokollgemäßen Behandlung der Leukämie (für eine persistierende Erkrankung) abgebrochen. <u>Untersuchung des Knochenmarks</u> Die Untersuchung des Knochenmarks erfolgte innerhalb von 14 Tagen vor der Randomisierung und an Tag 14 bis 21 nach jeder Induktion. Anschließend erfolgt die Untersuchung nach Bedarf zur Bestätigung eines Ansprechens oder einer Persistenz. Falls die Ergebnisse von Tag 14 bis 21 nicht auswertbar oder die Einschätzung bezüglich einer Aplasie nicht eindeutig waren, konnte die Untersuchung im Ermessen des behandelnden Arztes 5 bis 14 Tage später wiederholt werden. In der Nachbeobachtungsphase soll bei Patienten mit einem CR oder CRi jederzeit eine Knochenmarkuntersuchung durchgeführt werden, wenn der Verdacht eines Rezidivs besteht. Für Patienten mit einem CR soll zusätzlich eine Untersuchung des Knochenmarks erfolgen, wenn für mindestens einen Monat die Anzahl an Neutrophile auf $< 1.000/\mu\text{L}$ oder die Anzahl an Thrombozyten auf $< 100.000/\mu\text{L}$ im peripheren Blut gefallen sind. Für Patienten mit CRi soll zusätzlich eine Untersuchung des Knochenmarks erfolgen, wenn die Blutwerte deutlich unter das Erholungsniveau sinken. Falls sich Patienten mit CRi auf CR-Niveau erholen (Anzahl an Neutrophile $\geq 1.000/\mu\text{L}$ oder Anzahl an Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$), sollte innerhalb von 14 Tagen eine Untersuchung des Knochenmarks folgen, um ein CR zu bestätigen. Nach dem ersten Jahr sollten Rezidive und Untersuchungen des Knochenmarks dokumentiert werden. Dies gilt nicht für die Zeit nach einem Rezidiv oder nach Beginn einer neuen Therapie. Zeitpunkt der Analysen Eine Analyse des Ansprechens (CR+CRi) auf die Induktion wird durchgeführt, nachdem alle Patienten in die Studie eingeschlossen und die Induktions- und Konsolidierungsbehandlung abgeschlossen haben. Diese Analyse wird vom Daten-

Morbidität	
	und Sicherheitskomitee (siehe „Statistische Methoden“) zusammen mit finalen Daten zur Mortalität bis Tag 60 begutachtet, um Entscheidungen bezüglich der Einleitung weiterer Studien zum untersuchten Wirkstoff treffen zu können. Auswertungspopulation Die Auswertung erfolgt anhand der ITT-Population.
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ist allerdings unklar, wie eine extramedulläre Manifestation festgestellt wurde. Diesbezüglich wurden keine Informationen identifiziert. Es wird davon ausgegangen, dass hierfür körperliche Untersuchungen eingesetzt wurden. Für die Evaluation des Ansprechens durch einen unabhängigen Begutachter sollten Berichte der Knochenmarkuntersuchungen, der peripheren Blutwerte und der Erholung der Thrombozyten sowie Transfusionsberichte ausgewertet werden. Es ist unklar, wie vom unabhängigen Gutachter auf Basis dieser Berichte beurteilt wurde, ob eine extramedulläre Manifestation vorlag. Validität Die Kriterien zur Bewertung des Ansprechens entsprechen denjenigen einer internationalen Expertengruppe des „European LeukemiaNet“ [3]. Die in der Nutzenbewertung dargestellten Ergebnisse bezüglich des Ansprechens basieren auf der Bewertung durch einen unabhängigen Gutachter. Es ist allerdings unklar, wie eine valide Einschätzung von extramedullären Manifestationen durch den unabhängigen Gutachter erfolgen konnte. Patientenrelevanz Der Endpunkt „Ansprechen“ umfasst Patienten, die ein CR oder ein CRi erreichen. Zudem werden Ergebnisse einzeln für Patienten, die ein CR erreichen, dargestellt. Der Endpunkt basiert hauptsächlich auf Untersuchungen des Bluts und des Knochenmarks. Die vom Patienten wahrnehmbare Symptomatik findet gemäß vorliegender Operationalisierung jedoch keine Berücksichtigung. Der Endpunkt ist daher nicht per se patientenrelevant. Der Komplettremission wird im vorliegenden Anwendungsgebiet jedoch ein besonderer Stellenwert zugeschrieben, da ein komplettes Ansprechen als Bedingung für eine Konsolidierungstherapie mit potentiell kurativem Ansatz angesehen wird. Jedoch ist das Erreichen eines CR/CRi allein nicht direkt gleichzusetzen mit dem Beginn einer potentiell kurativen Konsolidierungstherapie, die von verschiedenen Faktoren (u.a. dem Allgemeinzustand des Patienten) abhängt. Patientenrelevante Effekte (z.B. potentielle Heilung) sind anhand des Erreichens einer Komplettremission nicht direkt ableitbar. Insgesamt erhielten knapp 65 % derjenigen Patienten, die ein CR oder CRi erreichten, eine Konsolidierungstherapie (Interventionsarm: 67 % [49 von 73 Patienten]; Kontrollarm: 62 % [32 von 52 Patienten]). Eine Stammzelltransplantation erhielten ca. 50 % der Patienten, die ein CR oder CRi erreichten (55 % [40 von 73 Patienten]; 46 % [24 von 52 Patienten]). Somit erhielten mind. 16 Patienten im Interventionsarm und 4 Patienten im Kontrollarm sowohl eine Konsolidierungstherapie als auch eine Stammzelltransplantation. Es wurden keine Angaben zu der tatsächlichen Anzahl an Patienten, auf die dies zutrifft, identifiziert. Ebenso ist unklar, wie viele Patienten nach Erreichen eines CR oder CRi weder eine Konsolidierungstherapie noch eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Es ist darüber hinaus fraglich, ob dem Erreichen eines CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt, wie dem Erreichen eines CR. Patienten, die ein CRi erreichten, deren Anzahl an Neutrophile $\leq 500/\mu\text{L}$ oder Anzahl an Thrombozyten $\leq 50.000/\mu\text{L}$ war, durften gemäß Protokoll keine Konsolidierung erhalten.

Morbidität	
	Informationen zur Validität des CR/CRi als Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt liegen nicht vor. Zusammenfassend wird der Endpunkt Ansprechen in der vorliegenden Operationalisierung als nicht unmittelbar patientenrelevant eingeschätzt. Aufgrund der oben beschriebenen klinischen Bedeutung werden die Ergebnisse zum Ansprechen jedoch ergänzend dargestellt.
Endpunkt	Remissionsdauer
Operationalisierung	Die Remissionsdauer ist definiert als Zeit vom Erreichen einer Remission (CR/CRi) bis zum Datum des Rezidivs oder bis zum Tod aus jedwedem Grund. Die Nachbeobachtung für die Remissionsdauer wird zum Zeitpunkt einer Salvage-Therapie oder einer nicht protokollkonformen antileukämischen Behandlung abgebrochen. Patienten, für die nicht bekannt ist, dass sie zum Zeitpunkt der letzten Nachbeobachtung ein Rezidiv erlitten haben oder verstorben sind, werden zum Datum der letzten Untersuchung zensiert. In einem Addendum zum statistischen Analyseplan (vom 8. Februar 2016), das nach dem Datenschnitt für den vorliegenden Studienbericht erstellt wurde, erfolgte diesbezüglich eine Konkretisierung. Demnach entspricht das Datum der letzten Untersuchung dem Datum der letzten Untersuchung eines großen Blutbilds oder dem Datum der letzten Krankheitsuntersuchung, je nachdem was später zutrifft. Falls Patienten keine der Untersuchungen erhalten haben, werden sie zum Datum des Behandlungsendes („end-of-treatment phase date“) zensiert. Zudem wurden Patienten zum Zeitpunkt der Primäranalyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“ (nach 236 Ereignissen) zensiert, wenn sie zu diesem Zeitpunkt oder danach nachgewiesenermaßen noch lebten. Definition von Komplettremission und Rezidiv <u>CR + CRi</u> Siehe Endpunkt „Ansprechen“ <u>Rezidiv</u> Ein Rezidiv lag vor, wenn mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt war: • Blastenanteil im Knochenmark $\geq 5\%$ • Wiedererscheinen von Blasten im Blut nach Erreichen eines CR oder CRi • Entwicklung einer extramedullären Erkrankung Bei niedrigem Blastenanteil (5 % bis 10 %) sollte der Erstbefund möglichst durch eine zweite Untersuchung des Knochenmarks bestätigt werden. Dysplastische Veränderungen sollten im Hinblick auf ein entstehendes Rezidiv genau überwacht werden. Bei Patienten, die vor kurzer Zeit eine Behandlung erhalten haben, können Dysplasien oder ein vorübergehender Blastenanstieg Folge der Chemotherapie aber auch der Erholung der Hämatopoese sein. Erhebungszeitpunkte <u>Untersuchung des Bluts und des Knochenmarks sowie körperliche Untersuchung</u> Siehe Endpunkt „Ansprechen“ Auswertungspopulation Es werden nur Patienten analysiert, die ein CR oder CRi erreicht haben. Patienten mit einem CRi konnten während oder nach der Konsolidierung auf ein CR 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. Für Patienten, deren Ansprechen sich von einem CRi auf ein CR verbessert,

Morbidität	
	beschreibt die Remissionsdauer die Dauer vom Datum des CRi bis zum Datum des Rezidivs oder bis zum Tod. Es wurden diejenigen Patienten herangezogen, deren Ansprechen gemäß Operationalisierung des Endpunkts „Ansprechen“ von einem unabhängigen Hämatopathologen bestätigt wurde. Es wurden keine Informationen identifiziert, dass ein Rezidiv ebenfalls von einem unabhängigen Hämatopathologen bestätigt wurde. Somit wird davon ausgegangen, dass die Bestätigung des Auftretens eines Rezidivs nur durch den Studienarzt erfolgte.
Bewertung	Operationalisierung Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Es ist allerdings unklar, wie eine extramedulläre Manifestation festgestellt wurde. Dies betrifft sowohl das Feststellen eines Ansprechens als auch die Feststellung eines Rezidivs. Diesbezüglich wurden keine Informationen identifiziert. Es wird davon ausgegangen, dass hierfür körperliche Untersuchungen eingesetzt wurden. Für die Evaluation des Ansprechens durch einen unabhängigen Begutachter sollten Berichte der Knochenmarkuntersuchungen, der peripheren Blutwerte und der Erholung der Thrombozyten sowie Transfusionsberichte ausgewertet werden. Es ist unklar, wie vom unabhängigen Gutachter auf Basis dieser Berichte beurteilt wurde, ob eine extramedulläre Manifestation vorlag. Es wurden keine Informationen identifiziert, ob ein Rezidiv von einem unabhängigen Hämatopathologen bestätigt wurde. Validität Die Kriterien zur Bewertung der Remissionsdauer entsprechen den Kriterien einer internationalen Expertengruppe des „European LeukemiaNet“ [3]. Die Remissionsdauer bezieht sich auf Patienten, die nach Induktion ein CR oder CRi erreicht haben. Als Ereignisse werden Rezidive und Todesfälle berücksichtigt. Die Bewertung von CR, CRi und Rezidiven erfolgte hauptsächlich basierend auf Blut- und Knochenmarkuntersuchungen. Für die Einschätzung des Ansprechens wurden Bewertungen eines unabhängigen Gutachters herangezogen. Da hinsichtlich der Einschätzung eines Rezidivs keine diesbezüglichen Informationen identifiziert wurden, wird davon ausgegangen, dass die Bestätigung des Auftretens eines Rezidivs nur durch den Studienarzt erfolgte. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass Patienten zum Zeitpunkt einer Salvage-Therapie oder einer nicht protokollkonformen antileukämischen Behandlung für den Endpunkt „Remissionsdauer“ zensiert wurden. Die Zensierung erfolgt nicht unabhängig vom betrachteten Endpunkt, da wahrscheinlich Patienten mit einer schlechteren Prognose und einem höheren Risiko ein Rezidiv zu erleiden, Salvage-Therapien oder weitere antileukämische Therapien erhalten. Dieses Vorgehen stellt eine informative Zensierung dar und birgt das Risiko einer Verzerrung der Ergebnisse. Patientenrelevanz Die Bewertung der Remissionsdauer erfolgte hauptsächlich anhand von Blut- und Knochenmarkuntersuchungen. Es ist nicht ersichtlich, inwiefern die von den Patienten spürbare Symptomatik berücksichtigt wurde. In der vorliegenden Indikation kann in Abhängigkeit der Operationalisierung und unter Berücksichtigung eines potentiell kurativen Therapieansatzes das Auftreten von Rezidiven patientenrelevant sein. Dabei wird in Leitlinien als potentiell kurativ ein Therapieansatz bestehend aus einer Induktionstherapie mit dem Ziel des CR und einer nachfolgenden Konsolidierungstherapie zur Erhaltung des CR beschrieben [1]. Die Remissionsdauer bezieht sich in der vorliegenden Studie sowohl auf Patienten, die ein CR als auch auf Patienten, die ein CRi mit verbleibender Neutropenie oder Thrombozytopenie nach Induktion aufwiesen.

Morbidität	
	Es wird als kritisch bewertet, dass die Bestimmung der Komplettremission nicht nach Abschluss des potentiell kurativen Therapieansatzes (nach Konsolidierung), sondern bereits nach Induktion erfolgte. Im Herstellerdossier ist angegeben, dass die „Auswertungen zur Ansprechrate nach der Induktion und Konsolidierung [...] nicht dargestellt [werden], da die zur Konsolidierung erlaubte Stammzelltransplantation das Ergebnis beeinflussen könnte.“ Solche Auswertungen wurden allerdings in den Studienunterlagen ebenfalls nicht identifiziert. Es wurden lediglich Auswertungen identifiziert, die sich auf das „beste Ansprechen“ beziehen. Es ist darüber hinaus fraglich, ob dem Erreichen eines CRi eine vergleichbare klinische Relevanz zukommt wie dem Erreichen eines CR. Die Bedeutung des Fortbestehens einer Neutropenie oder Thrombozytopenie kann nicht abschließend beurteilt werden. Jedoch wird darauf hingewiesen, dass Patienten, die ein CRi erreichten und deren Anzahl an Neutrophile $\leq 500/\mu\text{L}$ oder Anzahl an Thrombozyten $\leq 50.000/\mu\text{L}$ war, gemäß Protokoll keine Konsolidierung erhalten durften. Wie im Rahmen der Bewertung der Patientenrelevanz des Endpunkts „Ansprechen“ beschrieben, erhielten mind. 16 Patienten im Interventionsarm und 4 Patienten im Kontrollarm sowohl eine Konsolidierungstherapie als auch eine Stammzelltransplantation. Es wurden allerdings keine Angaben zu der tatsächlichen Anzahl an Patienten, auf die dies zutrifft, identifiziert. Ebenso ist unklar, wie viele Patienten in die vorliegende Auswertung der Remissionsdauer eingeschlossen wurden, die nach Erreichen eines CR oder CRi weder eine Konsolidierungstherapie noch eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Aufgrund des frühen Zeitpunkts der Remissionsbewertung wäre es zudem möglich, dass Rezidive, die vor Konsolidierung auftraten, als Ereignisse in der Analyse der Remissionsdauer berücksichtigt wurden. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird zusammenfassend die Patientenrelevanz des Endpunktes Remissionsdauer in der vorliegenden Operationalisierung als unklar eingeschätzt, da aus den Informationen nicht hervorgeht, ob alle Patienten, die in die Auswertung eingegangen sind, eine potentiell kurative Therapie erhalten haben. Zudem erfolgte die Beurteilung des Ansprechens vor Verabreichung der Konsolidierung, die Teil des potentiell kurativen Therapieansatzes ist. Aufgrund der klinischen Bedeutung des Endpunkts und aufgrund der unklaren Patientenrelevanz werden die Ergebnisse zur Remissionsdauer in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; ITT: Intention-to-treat

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden in der Studie CLTR0310-301 keine Daten erhoben.

Tabelle 6: Beschreibung der Endpunkte der Kategorie Sicherheit

Sicherheit	
Endpunkt	Unerwünschte Ereignisse
Operationalisierung	Jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive abnormaler Laborwerte) oder Symptom oder jede Erkrankung, die unabhängig von der Kausalität temporär mit dem Gebrauch eines medizinischen Produkts in Verbindung steht, kann ein UE darstellen. Dies umfasst auch die Verschlechterung von bereits bestehenden Beschwerden oder das häufigere Auftreten von bereits bestehenden Beschwerden.

Sicherheit	
	Unerwünschte Ereignisse müssen im CRF vom Beginn der Infusion an Tag eins bis zum letzten Tag der Behandlungsperiode erfasst werden. Für schwerwiegende UE (SUE) gelten anderen Erfassungszeiten. Unerwünschte Ereignisse werden gemäß MedDRA kodiert. Die Einteilung des Schweregrads erfolgt gemäß CTCAE Version 3.0. Es wird der höchste Schweregrad eines UE für jeden einzelnen Patienten berichtet. Schwerwiegende UE (SUE) Als SUE wird jedes UE definiert, welches • zum Tod führt, • lebensbedrohlich ist, • zur Hospitalisierung oder Verlängerung einer Hospitalisierung führt, • zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung führt, • eine kongenitale Anomalie ist. Solche Ereignisse müssen vom Beginn der Infusion an Tag 1 bis 30 Tage nach Abschluss der Behandlungsperiode erfasst werden. Es muss festgehalten werden, ob das Ereignis anschließend abgeklungen oder weiterhin existent ist, ob und wie es behandelt wurde und ob der Patient weiterhin an der Studie teilnimmt oder die Teilnahme abgebrochen wurde. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse Im statistischem Analyseplan wurden folgende UE als UE von besonderem Interesse genannt: • Infektionen • Blutungsereignisse • Kardiale Ereignisse • Gastrointestinale Ereignisse Eine Definition dieser UE wurde nicht identifiziert. Ebenso wurde im Studienprotokoll keine Festlegung von UE von besonderem Interesse identifiziert. Im Studienbericht ist angegeben, dass alle infektionsbezogenen UE unabhängig von ihrer SOC als UE von besonderem Interesse zusammengefasst wurden. Es wurde keine a priori festgelegte Definition identifiziert, die verdeutlicht, welche UE dies umfasst. Das Gleiche trifft jeweils für Blutungsereignisse und Kardiale Ereignisse zu. Bezüglich Gastrointestinalen Ereignissen wurden keine vergleichbaren Angaben im Studienbericht identifiziert. Darüber hinaus berichtet der pU im Herstellerdossier, dass folgende UE unter Behandlung mit Cytarabin und/oder Daunorubicin häufig bis sehr häufig auftraten oder besonders bedeutsam seien: • 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 Des Weiteren macht der pU im Herstellerdossier folgende Angaben: „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.“

Sicherheit	
	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.“ Frühe Sterblichkeit (nach 30 und nach 60 Tagen) Die frühe Sterblichkeit nach 30 bzw. nach 60 Tagen wurde separat für beide Behandlungsarme erfasst. Des Weiteren fand gemäß Protokoll eine Zwischenauswertung statt, nachdem Daten zur Mortalität nach 60 Tagen für 75 Patienten (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. Inzidenz von schweren UEs (Grad 3-5) nach Induktions- und Konsolidierungsphasen Im Herstellerdossier berichtet der pU die Inzidenz von schweren UE (Grad 3-5) getrennt nach Induktions- und Konsolidierungsphasen. Diese Auswertung war nicht a priori geplant und ist nicht im Studienbericht enthalten. Diese Auswertung wurde vorgenommen, da sich die Anzahl an Patienten, die eine Konsolidierungstherapie erhalten haben, und somit auch die Beobachtungszeit für UE zwischen den Behandlungsarmen unterscheidet. Es scheint, dass UE derjenigen Therapie (1. Induktion, 2. Induktion, 1. Konsolidierung, 2. Konsolidierung) zugeschrieben wurden, während der sie aufgetreten sind. Auswertungspopulation Die Analyse der Sicherheit erfolgt auf Basis der Sicherheitspopulation.
Bewertung	Operationalisierung: Die Operationalisierung ist größtenteils nachvollziehbar. Die Operationalisierung der nicht a priori geplanten Auswertung von schweren UE (Grad 3-5) getrennt nach Induktions- und Konsolidierungsphasen ist unklar. Es ist nicht nachvollziehbar, ob UE, die in einer der Induktionstherapien auftraten und fortbestanden, anschließend für die gleichen Patienten auch in der folgenden Induktionstherapie bzw. in den Konsolidierungstherapien erfasst wurden. Validität Unerwünschte Ereignisse werden bis zum letzten Tag der Behandlung erfasst. Somit werden UE, die verzögert nach Ende der Behandlung auftreten, nicht erfasst. Die oben genannten, im Herstellerdossier als besonders bedeutsam definierten UE werden in der Nutzenbewertung nicht explizit dargestellt, da keine a priori Definition als UE von besonderem Interesse im Studienprotokoll oder SAP identifiziert wurde. Die frühe Sterblichkeit nach 30 bzw. nach 60 Tagen wird in der Nutzenbewertung nicht dargestellt, da diese Daten auch in der Auswertung des Endpunkts „Gesamtüberleben“ berücksichtigt sind. Neben der unklaren Operationalisierung im Rahmen der Auswertung von schweren UEs (Grad 3-5) getrennt nach Induktions- und Konsolidierungsphasen, wird die Validität dieser Auswertung dadurch eingeschränkt, dass ein UE scheinbar der Behandlung (1. Induktion, 2. Induktion, 1. Konsolidierung, 2. Konsolidierung) zugeschrieben wurde, während der es erfasst wurde. Dieses Vorgehen würde nicht berücksichtigen, dass UE unter Umständen erst mit zeitlicher Verzögerung nach Verabreichung einer Medikation eintreten. Des Weiteren ist anzunehmen, dass während einer späteren Behandlung (2. Induktion, 1. Konsolidierung, 2. Konsolidierung) nur solche UE berücksichtigt wurden, die sich im Zeitverlauf verschlimmert haben. Zudem wurde die getrennte Auswertung nur für schwere UE

Sicherheit	
	(Grad 3-5), aber nicht für andere UE (UE insgesamt; SUE; UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten) vorgenommen. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse dieser Auswertung im Rahmen der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Gemäß Protokolländerung vom 4. November 2013 mussten anschließend alle Hospitalisierungen als SUE erfasst werden. Es ist unklar, für wie viele Patienten die Erfassung von UE zu diesem Zeitpunkt bereits begonnen oder abgeschlossen war und für wie viele Patienten diese Berichtspflicht somit nicht galt. 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, <u>der Verringerung von Nebenwirkungen</u> oder einer Verbesserung der Lebensqualität.“

Abkürzungen: CRF: Case Report Form; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECHO: Echokardiographie; LVEF: Linksventrikuläre Auswurfraction; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MUGA: Äquilibrium-Radionuklid-Ventrikulographie; pU: Pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan; SOC: Systemorganklasse/n; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; SZT: Stammzelltransplantation; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

Nach Betrachtung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität werden in dieser Nutzenbewertung die Ergebnisse folgender Endpunkte berücksichtigt:

- Gesamtüberleben und
- Sicherheitsendpunkte.

Die Endpunkte Ansprechen und Remissionsdauer werden in dieser Nutzenbewertung ergänzend dargestellt. Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der Endpunkte findet sich in Tabelle 7 und Tabelle 8.

Tabelle 7: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Behandlungsphase der Studie CLTR0310-301

Studienvisite (Tage) Endpunkt	Screening	1	3	5	7	10 ± 1	14 ± 2	21 ± 2	28 ± 2	35 ± 2	42 ± 2	Wöchentlich ¹⁾
Gesamtüberleben	x	Während der Induktions- und Konsolidierungstherapie										
Ansprechen ²⁾ und Remissionsdauer												
Körperliche Untersuchung	x	-	-	-	-	-	x	-	-	-	x	-
Untersuchung des Bluts	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Untersuchung des Knochenmarks	x	-	-	-	-	-	x ³⁾	Je nach Bedarf zur Bestätigung des Ansprechens				
Unerwünschte Ereignisse	-	Während der Induktions- und Konsolidierungstherapie										

¹⁾ Wöchentliche Untersuchungen bis zur Bestätigung eines Ansprechens (CR/CRi) oder einer persistierenden Erkrankung

²⁾ Nur während der Induktionstherapien

³⁾ Erforderlich nach jeder Induktion; falls die Ergebnisse von Tag 14 bis 21 nicht auswertbar oder die Einschätzung bezüglich einer Aplasie nicht eindeutig waren, konnte die Untersuchung im Ermessen des behandelnden Arztes 5 bis 14 Tage später wiederholt werden, um den Bedarf für eine zweite Induktion zu bestimmen; anschließend zur Bestätigung eines Ansprechens / einer Persistenz / eines Rezidiv in zweiter Induktion und Konsolidierung benötigt

Tabelle 8: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Nachbeobachtungsphase der Studie CLTR0310-301

Endpunkt	Monatlich für 1 Jahr (± 10 Tage)	Jährlich in den Jahren 2 bis 5	Vorzeitige Beendigung
Gesamtüberleben	x	x	x
Ansprechen und Remissionsdauer			
Körperliche Untersuchung	-	-	-
Untersuchung des Bluts	x	-	x
Untersuchung des Knochenmarks	- Bei Patienten mit CR oder CRi jederzeit bei Verdacht eines Rezidivs - Bei Patienten mit CR zusätzlich, wenn für mindestens einen Monat die Anzahl an Neutrophile auf < 1.000/µL oder die Anzahl an Thrombozyten auf < 100.000/µL im peripheren Blut gefallen sind		

Endpunkt	Monatlich für 1 Jahr (± 10 Tage)	Jährlich in den Jahren 2 bis 5	Vorzeitige Beendigung
	- Bei Patienten mit CRi zusätzlich, wenn die Blutwerte deutlich unter das Erholungsniveau sinken; falls sich Patienten mit CRi auf CR-Niveau erholen (Anzahl an Neutrophile $\geq 1.000/\mu\text{L}$ oder Anzahl an Thrombozyten $\geq 100.000/\mu\text{L}$), sollte innerhalb von 14 Tagen eine Untersuchung des Knochenmarks folgen, um ein CR zu bestätigen - Nach dem ersten Jahr sollten Rezidive und Untersuchungen des Knochenmarks dokumentiert werden. Dies gilt nicht für die Zeit nach einem Rezidiv oder nach Beginn einer neuen Therapie		
Unerwünschte Ereignisse	- UE, die zum Zeitpunkt des Abbruchs der Behandlungsphase bereits aufgetreten waren, werden eingeschätzt - Neu auftretende UE werden nicht erfasst - UE, von denen sich nach > 30 Tagen noch nicht erholt wurde, werden als dauerhafte Folgeschäden klassifiziert und nicht weiter nachverfolgt	-	-

2.5.3 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 9: Verzerrungspotential der Studie CLTR0310-301 auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patient	Verblindung Behandler	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studien-ebene
CLTR0310-301	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Hoch

Nach Erklärung des Einverständnisses durch den Patienten und vor Randomisierung erfolgt die Registrierung des Patienten unter Angabe von Informationen zu vorherigen MDS/CMMoL, vorheriger zytotoxischer Chemotherapie, vorheriger ionisierender Bestrahlung und dem Auftreten einer de novo AML. Die Dokumentation dieser Informationen wird vom Sponsor vor Randomisierung überprüft und dieser bestätigt die Randomisierung des Patienten.

Unter Anwendung eines dynamischen Algorithmus erfolgte die randomisierte Zuteilung der Patienten stratifiziert nach

- Alter
 - o 60-69 Jahre oder
 - o 70-75 Jahre
- AML-Typ
 - o Therapiebedingte AML (t-AML) oder
 - o AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte (AML-MDS) und vorheriger HMA-Behandlung oder
 - o AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte (AML-MDS) ohne vorherige HMA-Behandlung oder
 - o AML mit CMMoL in der Vorgeschichte (AML-CMMoL) oder
 - o De novo AML mit MDS-Karyotyp

auf die Behandlungsarme. Die Randomisierung erfolgte durch ein telefonisches oder internetbasiertes interaktives Randomisierungssystem. Das System erfragte Informationen bezüglich der Stratifizierungsfaktoren. Nach der erfolgten Randomisierung erhielten die Prüfarzte schriftlich Auskunft über die Patientennummer und die zugewiesene Behandlung. 5 Patienten des Kontrollarms wurde im Rahmen der stratifizierten Randomisierung keine Altersgruppe zugewiesen. Es ist unklar, ob es sich bei diesen Patienten um diejenigen handelt, die nach Randomisierung, aber vor Erhalt einer ersten Medikation, ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen haben.

Es handelt sich um eine offene Studie. Weder Patienten noch behandelnde Personen waren verblindet.

Zudem enthält die Studie weitere Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen. Die Anzahl an Patienten, die anstelle oder nach einer konsolidierenden Therapie mit den Prüfpräparaten eine

Stammzelltransplantation erhielten, unterschied sich zwischen Interventions- (34 %) und Kontrollarm (25 %). Weitere Informationen bezüglich Folgetherapien wurden in den Studienunterlagen und im Herstellerdossier nicht identifiziert.

Aufgrund der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, dem sich zwischen den Studienarmen unterscheidenden Wechsel zu einer Stammzelltransplantation und den fehlenden Informationen zu Folgetherapien, wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie CLTR0310-301

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte	Verzerrungspotenzial
Mortalität					
Gesamtüberleben	Nein ¹⁾	Ja	Nein	Ja ²⁾	Hoch
Morbidität					
Ansprechen	Nein ¹⁾	Ja	Ja ³⁾	Ja ⁴⁾	Hoch
Remissionsdauer	Nein ^{1),5)}	Nein ⁶⁾	Nein	Ja ⁴⁾	Hoch
Sicherheit					
Unerwünschte Ereignisse	Nein ¹⁾	Ja ⁷⁾	Ja ⁸⁾	Nein	Hoch

¹⁾ Weder Patienten, noch das behandelnde Personal war in Bezug auf die Studienmedikation verblindet.

²⁾ Der Anteil an Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, unterscheidet sich zwischen Interventions- (34 %) und Kontrollarm (25 %). Es werden keine Kriterien genannt, die die Durchführung einer Stammzelltransplantation im Rahmen der Studie begünstigen bzw. verhindern. Es wird lediglich auf die lokalen Therapiestandards verwiesen. Darüber hinaus wurden keine Informationen bezüglich Folgetherapien in den Studienunterlagen und im Herstellerdossier identifiziert.

³⁾ Für die primäre Analyse des Ansprechens erfolgte im SAP keine Definition eines zu verwendenden Effektschätzers. Dementsprechend wurde ebenfalls nicht im SAP definiert, ob ein stratifizierter Effektschätzer angewendet werden soll und falls ja, welche Faktoren darin Berücksichtigung finden. Für diesen Endpunkt wurden nicht alle laut SAP geplanten logistischen Regressionen im Herstellerdossier oder Studienbericht identifiziert. Es wurden nur Ergebnisse von logistischen Regressionen für einen Teil der geplanten Analysen für das „beste Ansprechen“ identifiziert.

⁴⁾ Es ist unklar, wie eine Einschätzung von extramedullären Manifestationen erfolgte und wie diese durch einen unabhängigen Gutachter bestätigt werden konnten.

Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass Patienten zum Zeitpunkt einer Salvage-Therapie oder einer nicht protokollkonformen antileukämischen Behandlung für den Endpunkt „Remissionsdauer“ zensiert wurden. Dadurch werden tendenziell Patienten mit einer schlechteren Prognose zensiert (informative Zensierung).

⁵⁾ Es wurden keine Informationen identifiziert, dass ein Rezidiv ebenfalls von einem unabhängigen Hämatopathologen bestätigt wurde. Somit wird davon ausgegangen, dass die Bestätigung des Auftretens eines Rezidivs nur durch den Studienarzt erfolgte.

⁶⁾ In die Analyse dieses Endpunkts werden nur Patienten eingeschlossen, die zuvor ein CR oder CRi erreicht haben. Dies führt zu einem Aufbruch der Randomisierung.

⁷⁾ Sicherheitspopulation

⁸⁾ „Gastrointestinale Ereignisse“ wurden im SAP – ohne Angabe einer expliziten Operationalisierung – als UE von besonderem Interesse definiert. Im Studienbericht wurden keine Ergebnisse zu diesen UE von besonderem Interesse identifiziert. Da nicht a priori definiert wurde, welche Ereignisse unter dem Term „Gastrointestinale Ereignisse“ zusammengefasst werden und diesbezüglich im Studienbericht keine Ergebnisse identifiziert wurden, ist eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht auszuschließen.

Abkürzungen: CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; ITT: Intention-to-treat; OR: Odds Ratio; SAP: Statistischer Analyseplan; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se

2.5.4 Statistische Methoden

Die folgenden Angaben basieren auf der letzten Version des SAP (Version 2.0 vom 12. März 2013).

Fallzahlplanung

Primärer Endpunkt

Es sollten insgesamt 270 auswertbare Patienten rekrutiert werden (135 pro Arm). Zusätzlich sollten 30 weitere Patienten (15 pro Arm) rekrutiert werden, um für nicht geeignete Patienten oder solche, die ihr Einverständnis zurückziehen, Rechnung zu tragen. Alle Ausführungen zur Fallzahl und zur Power beziehen sich nur auf auswertbare Patienten. Im Folgenden wird hierfür ausschließlich der Begriff „Patienten“ verwendet.

Die Analyse des primären Endpunkts erfolgte nachdem 236 Todesfälle eingetreten waren. Unter der Annahme eines exponentiellen Überlebens, einer gleichmäßigen Rekrutierung von 135 Patienten pro Jahr, einer Rekrutierungsperiode von 2 Jahren, einer zusätzlichen Nachbeobachtungsperiode von 1,2 Jahren und einem medianen Gesamtüberleben von 0,526 Jahren im Kontrollarm, wird davon ausgegangen, dass 236 Todesfälle innerhalb von 3,2 Jahren nach Beginn der Studie eingetreten sind. Dies resultiert in einer Power von 93,7 % und einem einseitigen Konfidenzlevel von $\alpha = 0,025$, um ein Hazard Ratio (HR) von 0,635 zwischen den Behandlungsarmen zu messen.

Sekundäre Endpunkte

Für den Endpunkt „Ansprechen (CR+CRi)“ wird durch die Rekrutierung von 270 Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren und einer Nachbeobachtungsperiode von 1,2 Jahren mit einer Power von > 99,99 % und einem einseitigen Konfidenzlevel von $\alpha = 0,025$ eine absolute Verbesserung von 32 % im Interventionsarm gemessen. Die Berechnung basiert auf der Annahme, dass das Ansprechen binomial verteilt ist und dass die Ansprechrate im Kontrollarm 42 % beträgt.

Analysepopulationen

Intention-to-treat (ITT)-Population (Interventionsarm N = 153; Kontrollarm: N = 156)

Die ITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten. Patienten werden entsprechend ihrer Zuteilung zu den Behandlungsarmen durch die Randomisierung ausgewertet. Diese Population ist die primäre Population zur Auswertung der Wirksamkeit. Für Patienten, die vor oder an Tag 7 verstarben, sollten zusätzliche Patienten eingeschlossen werden. Die verstorbenen Patienten werden allerdings auch im Rahmen der ITT-Population berücksichtigt. Kein Patient der Sicherheitspopulation (s. u.) ist innerhalb der ersten 7 Tage verstorben. Patienten, die von der ITT-Population, aber nicht von der Sicherheitspopulation umfasst sind, haben sofort nach Randomisierung ihr Einverständnis widerrufen.

Per-Protocol (PP)-Population (N = 145; N = 135)

Die PP-Population umfasst alle Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben und deren Diagnose und Art der AML durch einen unabhängigen Pathologen bestätigt wurde. Dies entspricht einer Untergruppe der ITT-Population.

Sicherheitspopulation (N = 153; N = 151)

Die Sicherheitspopulation umfasst alle Patienten, die unabhängig von ihrer Eignung mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Patienten werden den Behandlungsarmen auf Basis dessen, was sie verabreicht bekommen, zugeteilt.

Statistische Analysen

Analyse des primären Endpunkts

Die Nullhypothese $H_0: HR_{\text{Intervention}} \geq HR_{\text{Kontrolle}}$ wurde mit einem α von 0,025 einseitig getestet. Bei Verwerfung der Nullhypothese wurde die alternative Hypothese $H_A: HR_{\text{Intervention}} < HR_{\text{Kontrolle}}$ angenommen.

Zur Analyse des primären Endpunkts (Gesamtüberleben) wird ein einseitiger stratifizierter Logrank-Test durchgeführt ($\alpha = 0,025$). Es werden die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter; AML-Typ) herangezogen. Die Analyse wird durchgeführt, nachdem 236 Todesfälle eingetreten sind. Im Herstellerdossier wird zusätzlich ein zweiseitiger Signifikanztest dargestellt, der laut Herstellerdossier berechnet wurde, um einer Auflage der EMA zu entsprechen.

Zusätzlich wird das Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen durch Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Kaplan-Meier-Methode wird angewendet, um Schätzer für die Wahrscheinlichkeit zu ermitteln, dass Patienten überlebt haben. Kaplan-Meier-Kurven werden für die Behandlungsarme inklusive eines 95%-KI um das mediane Überleben dargestellt.

Um zu ermitteln, welche prognostischen Faktoren mit dem Gesamtüberleben assoziiert sind, wird eine proportionale Cox Hazard Regressionsanalyse durchgeführt. Für alle prognostischen Faktoren wird eine univariate Cox Regressionsanalyse durchgeführt und die ermittelten Hazard Ratio (HR), 95%-KI und p-Werte werden berichtet. Patienten, für die zu spezifischen prognostischen Faktoren keine Daten verfügbar sind, werden von der jeweiligen univariaten Analyse ausgeschlossen.

Exploratorische multivariate Analysen werden durchgeführt, um den Behandlungseffekt unter Vorhandensein von anderen wichtigen prognostischen Faktoren zu ermitteln. Ein multivariates Cox Regressionsmodell wird unter Anwendung einer Variable für den Behandlungsarm eingesetzt. Dies erlaubt die Auswahl anderer prognostischer Faktoren, um abzuschätzen, ob der Behandlungseffekt bei Vorhandensein anderer prognostischer Faktoren signifikant ist. Patienten, für die nicht zu allen im multivariaten Modell berücksichtigten prognostischen Faktoren Daten verfügbar sind, werden von der multivariaten Analyse ausgeschlossen.

Für die univariaten und multivariaten Modelle werden nur Faktoren mit einer Gruppengröße von mindestens 15 pro Kategorie analysiert. Sofern ein univariates Modell nicht konvergiert, wird der prognostische Faktor nicht im multivariaten Modell berücksichtigt. Sofern ein multivariates Modell nicht konvergiert, wird dies im Output des Modells angegeben.

Analyse der sekundären Endpunkte

Zeitabhängige Endpunkte

Für den zeitabhängigen sekundären Endpunkt „Remissionsdauer“ wurden die gleichen statistischen Analysen durchgeführt wie für den primären Endpunkt „Gesamtüberleben“. Null- und Alternativhypothesen wurden für diesen Endpunkt nicht identifiziert.

Binäre Endpunkte

Für den binären sekundären Endpunkt „Ansprechen“ (CR, CR + CRi) wird die Anzahl an Patienten, die ein CR bzw. die ein CR oder ein CRi erreichen, durch die Anzahl an Patienten der ITT-Population geteilt. Die Analyse des sekundären Endpunkts erfolgt nur, wenn die Nullhypothese des primären Endpunkts abgelehnt wurde (hierarchisches Testen).

Die Nullhypothese $H_0: (CR+CRi)_{Intervention} \leq (CR+CRi)_{Kontrolle}$ wurde mit einem α von 0,025 einseitig getestet. Bei Verwerfung der Nullhypothese wurde die alternative Hypothese $H_A: (CR+CRi)_{Intervention} > (CR+CRi)_{Kontrolle}$ angenommen.

Der Unterschied bezüglich der Ansprechrates zwischen den Behandlungsarmen wird unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung mittels einseitigem Mantel-Haenszel-Test berechnet ($\alpha = 0,025$). Im Herstellerdossier wird darüber hinaus das Ergebnis eines zweiseitigen Signifikanztests berichtet.

Eine logistische Regressionsanalyse wird durchgeführt, um prognostische Faktoren, die mit dem binären Endpunkt assoziiert sind, zu ermitteln.

Eine univariate logistische Regression wird für alle prognostischen Faktoren durchgeführt. Die ermittelten Odds Ratios (OR), 95%-KI und p-Werte werden berichtet. Patienten, für die zu spezifischen prognostischen Faktoren keine Daten verfügbar sind, werden von der jeweiligen univariaten Analyse ausgeschlossen.

Exploratorische multivariate Analysen werden durchgeführt, um den Behandlungseffekt unter Vorhandensein von anderen wichtigen prognostischen Faktoren zu ermitteln. Eine multivariate logistische Regression wird unter Anwendung einer Variable für den Behandlungsarm eingesetzt. Dies erlaubt die Auswahl anderer prognostischer Faktoren, um abzuschätzen, ob der Behandlungseffekt bei Vorhandensein anderer prognostischer Faktoren signifikant ist. Patienten, für die nicht zu allen im multivariaten Modell berücksichtigten prognostischen Faktoren Daten verfügbar sind, werden von der multivariaten Analyse ausgeschlossen.

Für die univariaten und multivariaten Modelle werden nur Faktoren mit einer Gruppengröße von mindestens 15 pro Kategorie analysiert. Für die univariaten und multivariaten Modelle werden nur Faktoren mit einer Gruppengröße von mindestens 15 pro Kategorie analysiert. Sofern ein univariates Modell nicht konvergiert, wird der prognostische Faktor nicht im multivariaten Modell berücksichtigt. Sofern ein multivariates Modell nicht konvergiert, wird dies im Output des Modells angegeben.

Sicherheitsanalysen

Labordaten, Vitalwerte, ECT und Echokardiographie werden mittels beschreibender Statistik (Anzahl, Mittelwert, Standardabweichung, Median, Spanne) zu jedem vorgesehenen Messzeitpunkt beschrieben.

Sensitivitätsanalysen

Gesamtüberleben

Bezüglich des Endpunkts „Gesamtüberleben“ wird eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, für die Patienten zum Zeitpunkt einer Transplantation zensiert werden. Diese Analyse wird auf Basis der ITT-Population durchgeführt und berücksichtigt die wegen einer Transplantation vorzeitig aus der

Studie ausscheidenden Patienten (Dropouts). Um Imbalancen aufgrund von Transplantationen zwischen den Behandlungsarmen zu minimieren, wurde bezüglich des Alters stratifiziert.

Die statistischen Analysen entsprechen denen der primären Analyse dieses Endpunkts.

Subgruppen

Für zeitabhängige Endpunkte wurden laut Studienprotokoll Subgruppenanalysen gemäß den Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (AML-Typ; Alter) berechnet. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden zusätzlich für das Herstellerdossier Interaktionstests berechnet. Für den Endpunkt „Ansprechen“ wurden im Studienbericht Subgruppenanalysen berechnet, diese waren nicht a priori geplant.

Umgang mit fehlenden Werten

Keine Informationen.

Interimsanalysen

Siehe „Daten- und Sicherheitskomitee“.

Daten- und Sicherheitskomitee

Ein Daten- und Sicherheitskomitee wird die Sicherheits- und Wirksamkeitserwägungen während der laufenden Studie kontinuierlich überwachen. Das Komitee besteht aus unabhängigen Gutachtern, die nicht direkt in den Ablauf der Studie involviert sind. Es berät den Sponsor über alle Trends oder Sicherheitsbedenken, die die Studie oder die Patienten der Studie beeinflussen können. Das Komitee handelt gemäß einer Vereinbarung, die vor Beginn der Studie gereviewt und ratifiziert wird.

Das Komitee

- besteht aus mindestens 2 Hämatologen, einem Kardiologen und einem Statistiker
- führt mindestens 5 Sitzungen durch: vor Studienbeginn, nachdem 25 %, 50 % oder 75 % der Patienten eingeschlossen wurden, und zum Ende der Studie, um Todesfälle bis Tag 60 und SUE zu überprüfen
- führt eine einzelne Interimsanalyse mit Regeln für einen vorzeitigen Stopp der Studie durch, nachdem 75 Patienten bezüglich der Sterblichkeit während der Induktion untersucht wurden. Die Studie wird beendet, sofern die Sterblichkeit zu Tag 60 durch das Komitee in einem der Behandlungsarme als inakzeptabel angesehen wird.

Versionen des statistischen Analyseplans

Im Studienbericht werden die verschiedenen Versionen des SAP genannt. Version 1.0 des SAP stammt vom 22. Mai 2012 (vor Einschluss des ersten Patienten). Die weiteren Versionen enthielten folgende, für die Nutzenbewertung relevante Änderungen:

Version 2.0 (12. März 2013, nach Einschluss des ersten Patienten):

- Gesamtüberleben: Die Nachbeobachtung der Patienten über mindestens 2 Jahre wurde gestrichen.
- CRI: Das Zeitfenster zur Kontrolle des Blutbilds wurde 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

Addendum des SAP (8. Februar 2016, nach Datenschnitt für den Studienbericht):

- 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 der Zensierung für den Endpunkt „Remissionsdauer“: Patienten werden zum Datum der letzten Untersuchung eines großen Blutbilds oder dem Datum der letzten Krankheitsuntersuchung, je nachdem was später zutrifft, zensiert. Falls Patienten keine der Untersuchungen erhalten haben, werden sie zum Datum des Behandlungsendes („end-of-treatment phase date“) zensiert.

Zudem wird im Studienbericht eine Version des SAP vom 12. Februar 2015 genannt. Laut Aussage des pU handelt es sich dabei allerdings um ein Versehen. Zu diesem Zeitpunkt habe tatsächlich keine Änderung des SAP stattgefunden.

2.6 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.6.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 309 Patienten in die Studie eingeschlossen und in den Interventionsarm (n=153) oder den Kontrollarm (n=156) randomisiert. Davon haben 32 Patienten die Behandlungsphase gemäß Protokoll abgeschlossen (Interventionsarm: 22 [14,4 %]; Kontrollarm: 10 [6,4 %]). Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlungsphase war das Ausbleiben eines Ansprechens (49 [32 %]; 70 [45 %]). Mit Ausnahme der 5 Patienten, die vor der ersten Behandlung ihr Einverständnis zurückgezogen haben (siehe Tabelle 1), haben alle Patienten eine erste Induktionstherapie erhalten. Auch der prozentuale Anteil an Patienten, die eine zweite Induktionstherapie erhalten haben, ist zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (siehe Tabelle 11). Allerdings erhielten mehr Patienten im Interventionsarm eine erste (49 [32 %]; 32 [21 %]) und zweite Konsolidierungstherapie (23 [15 %]; 12 [8 %]). Im Interventionsarm sind mehr Patienten in die Nachbeobachtungsphase übergegangen als im Kontrollarm. Widersprüchliche Angaben existieren bezüglich der Anzahl an Patienten, die aus der Nachbeobachtungsphase ausgeschieden sind. Die Aufsummierung der einzelnen Gründe für das Ausscheiden aus der Nachbeobachtung führt zu einer höheren Anzahl an Patienten als die diesbezügliche Angabe im Studienbericht.

Insgesamt 9 der eingeschlossenen Patienten erfüllten eines der Einschlusskriterien nicht (Interventionsarm: 4 [2,6 %]; Kontrollarm: 5 [3,2 %]) und auf 17 Patienten traf trotz Einschluss in die Studie eines der Ausschlusskriterien zu (5 [3,3 %]; 12 [7,7 %]). Während der Studie gab es 9 schwere Protokollverletzungen (4 [2,6 %]; 5 [3,3 %]). Im Interventionsarm erhielten 2 Patienten die Studienmedikation erst eine Woche nach Randomisierung, für einen Patienten, der verstarb, wurde ein SUE erst verspätet vom Studienzentrum berichtet und ein Patient erhielt eine Konsolidierung mit 100 Einheiten/m² anstatt der vorgesehenen 65 Einheiten/m². Im Kontrollarm wurden 2 Patienten für die Randomisierung einem falschen AML-Typ zugeordnet und jeweils ein Patient erhielt Idarubicin anstatt von Daunorubicin bzw. erhielt Daunorubicin erst verzögert bzw. hat die Einwilligungserklärung nicht protokollkonform unterschrieben.

Tabelle 11: Allgemeine Angaben Studie CLTR0310-301

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
Abschluss der Behandlungsphase ¹⁾ , n (%)	22 (14)	10 (6)
Abbruch der Behandlungsphase, n (%)	131 (86)	146 (94)
Fehlendes Ansprechen	49 (32)	70 (45)
Rezidiv nach CR/CRI	4 (3)	5 (3)
Geplante Stammzelltransplantation	37 (24)	21 (13)
Nicht tolerierbare Toxizität	4 (3)	2 (1)
Nicht-protokollkonformes Verhalten des Patienten	0	0
Nicht-protokollkonforme Chemotherapie	2 (1)	7 (4)
Interkurrente Erkrankung	5 (3)	4 (3)
Entscheidung des Arztes	6 (4)	6 (4)
Entzug der Einverständniserklärung	3 (2)	9 (6)
Lost to Follow-up	0	0

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
Tod	12 (8)	17 (11)
Andere Gründe	9 (6)	5 (3)
Beginn der Nachbeobachtungsphase ²⁾ , n (%)	138 (90)	130 (83)
Zum Datenschnitt nicht mehr in der Nachbeobachtungsphase ³⁾ , n (%)	94 (61)	108 (69)
Entzug der Einverständniserklärung	1 (1)	1 (1)
Lost to Follow-up	3 (2)	1 (1)
Tod	97 (63)	123 (79)
Andere Gründe	0	0
Nachbeobachtungszeit ⁴⁾ [Monate]		
Median	20,5	21,2
10. Perzentil	14,3	14,5
90. Perzentil	31,3	30,1
Exposition mit den Prüfpräparaten (ITT-Population)		
Erste Induktion, n (%)	153 (100)	151 (97) ⁵⁾
Zweite Induktion, n (%)	48 (31)	51 (33) ⁵⁾
Erste Konsolidierung, n (%)	49 (32)	32 (21) ⁵⁾
Zweite Konsolidierung, n (%)	23 (15)	12 (8) ⁵⁾
Exposition mit den Prüfpräparaten (Sicherheitspopulation)		
Erste Induktion, n (%)	N = 153 153 (100)	N = 151 151 (100)
Zweite Induktion, n (%)	48 (31)	51 (34)
Erste Konsolidierung, n (%)	49 (32)	32 (21)
Zweite Konsolidierung, n (%)	23 (15)	12 (8)
Kumulative Dosis, Median [Einheiten]		
CPX-351	814	
Cytarabin		1743
Daunorubicin		447
Länge der Behandlungsexposition ⁶⁾ , Median [Tage]	19	10
Länge der Behandlungsphase ⁷⁾ , Median [Tage]	62	41

¹⁾ Dies entspricht denjenigen Patienten, für die „abgeschlossen“ beim Ende der Behandlungsphase im eCRF ausgewählt wurde.

²⁾ Für Patienten begann die Nachbeobachtungsphase, wenn ihre Behandlungsphase nicht aufgrund von Versterben oder Rücknahme der Einverständniserklärung abgebrochen wurde.

³⁾ Patienten, die nicht mehr in der Nachbeobachtungsphase sind, entsprechen denjenigen Patienten, mit der Nachbeobachtungsphase begonnen haben und ihr Einverständnis zurückgezogen haben, gestorben sind, Lost to Follow-up sind oder aus sonstigen Gründen aus der Nachbeobachtung ausgeschieden sind.

⁴⁾ Definiert als Zeit zwischen Randomisierung und letztem Kontakt.

⁵⁾ Eigene Berechnung der Prozentwerte.

⁶⁾ Länge der Behandlungsexposition = letztes Verabreichungsdatum des Prüfpräparats - erstes Datum der Verabreichung des Prüfpräparats

⁷⁾ Länge der Behandlungsphase = Datum zum Behandlungsende - erstes Datum der Verabreichung des Prüfpräparats + 1

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; max: Maximum; min: Minimum; ITT: Intention-to-treat; n: Anzahl Patienten

Die Studie wurde ausschließlich in Nordamerika durchgeführt. Patienten wurden in 35 Zentren in den USA und in 4 Zentren in Kanada behandelt.

Die meisten Charakteristika der Studienpopulation sind zu Baseline zwischen Interventions- und Kontrollarm annähernd gleichverteilt (siehe Tabelle 12). Unterschiede von mindestens

5 Prozentpunkten lagen bezüglich des ECOG-Status, der molekular-zytogenetischen Risikogruppe sowie der CEBPA-Mutation vor. Bezüglich der beiden letztgenannten Charakteristika ist allerdings anzumerken, dass diesbezügliche Daten nicht für alle eingeschlossenen Patienten vorlagen. Des Weiteren gab es Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf vorherige Therapien bei Patienten, die aufgrund einer therapiebedingten AML in die Studie eingeschlossen wurden.

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie CLTR0310-301 zu Baseline

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
<i>Alter [Jahre]</i>		
Mittelwert (SD)	67,8 (4,19)	67,7 (4,10)
Median (min; max)	68,0 (60;75)	68,0 (60;75)
60 bis 69 Jahre, n (%)	96 (63)	102 (65)
70 bis 75 Jahre, n (%)	57 (37)	54 (35)
<i>Geschlecht, n (%)</i>		
männlich	94 (61)	96 (62)
weiblich	59 (39)	60 (38)
<i>Ethnie (genetisch), n (%)</i>		
Indigen (indianisch oder alaskisch)	1 (1)	0
Asiatisch	6 (4)	2 (1)
Schwarz	7 (5)	6 (4)
Weiß	128 (84)	139 (89)
Andere	11 (7)	8 (5)
Mehrere	0	1 (1)
<i>Ethnische Gruppe, n (%)</i>		
Spanische oder lateinamerikanische Herkunft	7 (5)	7 (4)
Nicht spanische oder lateinamerikanische Herkunft	146 (95)	149 (96)
<i>Gewicht [kg]</i>		
Mittelwert (SD)	81,9 (17,4)	83,5 (16,6)
Median (min; max)	82,0 (49;134)	82,7 (46;136)
<i>Größe [cm]</i>		
Mittelwert (SD)	169,8 (10,4)	170,5 (9,3)
Median (min; max)	170,2 (149;198)	170,2 (149;189)
<i>Körperoberfläche [m²]</i>		
Mittelwert (SD)	2,0 (0,25)	2,0 (0,23)
Median (min; max)	2,0 (1;3)	2,0 (1;3)
<i>ECOG-Status, n (%)</i>		
0	37 (24)	45 (29)
1	101 (66)	89 (57)
2	15 (10)	22 (14)
3	0	0
4	0	0
<i>Extramedulläre Erkrankung, n (%)</i>	5 (3)	5 (3)

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
<i>AML Typ, n (%)</i>		
Therapiebedingte AML (t-AML)	30 (20)	33 (21)
AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) mit vorheriger HMA-Behandlung	50 (33)	55 (35)
AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) ohne vorherige HMA-Behandlung	21 (14)	19 (12)
AML mit CMMoL in der Vorgeschichte (AML-CMMoL)	11 (7)	12 (8)
De novo AML mit MDS-Karyotyp	41 (27)	37 (24)
<i>Vorherige Therapie bei therapiebedingter AML, N</i>	30	33
Alleinige Chemotherapie ohne Anthrazykline, n (%)	6 (20)	10 (30)
Alleinige Chemotherapie mit Anthrazyklinen, n (%)	0	0
Alleinige Strahlentherapie, n (%)	10 (33)	6 (18)
Chemotherapie ohne Anthrazykline + Strahlentherapie, n (%)	8 (27)	12 (36)
Chemotherapie mit Anthrazyklinen + Strahlentherapie, n (%)	0	0
Anthrazykline + Nicht-Anthrazykline, n (%)	1 (3)	3 (9)
Anthrazykline + Nicht-Anthrazykline + Strahlentherapie, n (%)	5 (17)	2 (6)
<i>Leukozyten, N</i>	153	155
< 20, n (%) [$\cdot 10^9/L$]	131 (86)	131 (85)
≥ 20 , n (%) [$\cdot 10^9/L$]	22 (14)	24 (15)
<i>Thrombozyten, N</i>	153	154
≤ 50 , n (%) [$\cdot 10^9/L$]	95 (62)	91 (59)
> 50, n (%) [$\cdot 10^9/L$]	58 (38)	63 (41)
<i>Hämoglobin, N</i>	153	155
≤ 9 , n (%) [g/L]	100 (65)	106 (68)
> 9, n (%) [g/L]	53 (35)	49 (32)
<i>% Blasten im peripheren Blut, N</i>	116	106
Mittelwert (SD)	22,0 (25,0)	23,3 (25,2)
Median (min; max)	11,1 (0;94)	16,8 (0;92)
<i>% Blasten im Knochenmark (Aspirat), N</i>	141	141
Mittelwert (SD)	40,7 (22,3)	41,7 (22,7)
Median (min; max)	35,0 (5;93)	35,0 (3;97)
<i>% Blasten im Knochenmark (Biopsie), N</i>	64	60
Mittelwert (SD)	41,2 (22,7)	38,4 (21,4)
Median (min; max)	35,0 (10;90)	32,5 (10;90)
<i>Molekular-zytogenetische Risikogruppe¹⁾, N</i>	143	146
Günstig, n (%)	7 (5)	5 (3)
Intermediär, n (%)	64 (45)	58 (40)
Ungünstig, n (%)	72 (50)	83 (57)
<i>FLT3-Mutation, N</i>	138	141
Positiv, n (%)	22 (16)	21 (15)
Negativ, n (%)	116 (84)	120 (85)

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
<i>NPM1-Mutation, N</i>	139	144
Positiv, n (%)	13 (9)	12 (8)
Negativ, n (%)	126 (91)	132 (92)
<i>CEBPA-Mutation, N</i>	135	136
Positiv, n (%)	12 (9)	5 (4)
Negativ, n (%)	123 (91)	131 (96)

¹⁾ Klassifikation gemäß der AML-Leitlinie des NCCN Version 2.2014 [9].

Abkürzungen: AML: Akute myeloische Leukämie; AML-CMMol: AML mit chronischer myelomonozytäre Leukämie in der Vorgeschichte; AML-MDS: AML mit myelodysplastischem Syndrom in der Vorgeschichte; CEBPA: CCAAT/Enhancer-Binding Protein Alpha; CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group – Performance Status; FLT3-ITD: FMS-ähnliche Tyrosinkinase 3 - Interne Tandemduplikation; max: Maximum; MDS: Myelodysplastisches Syndrom; min: Minimum; n: Anzahl Patienten; NPM1: Nucleophosmin-1; SD: Standardabweichung

Medikation vor Eintritt in die Studie

Im Interventionsarm wies keiner der Patienten eine Anthrazyklinexposition mit einer Daunorubicin-Äquivalentdosis von mehr als 300 mg/m² auf. Im Kontrollarm erhielten 2 Patienten eine Äquivalentdosis von mehr als 300 mg/m². Angaben zu den 5 Patienten, die vor Erhalt einer Studienmedikation ihre Einverständniserklärung zurückgezogen hatten, wurden nicht identifiziert.

Tabelle 13: Medikation vor Eintritt in die Studie CLTR0310-301 - Sicherheitspopulation

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153 n (%)	Cytarabin und Daunorubicin N = 151 n (%)
Medikation vor Eintritt in die Studie erhalten, n (%)	153 (100)	151 (100)
Anthrzyklinexposition vor Eintritt in die Studie, n (%)	6 (4)	4 (3)
Doxorubicin	2 (1)	4 (3)
Mitoxantron	3 (2)	0
Daunorubicin	1 (1)	0
Epirubicin	1 (1)	0

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; n: Anzahl Patienten

Begleitmedikationen

Alle Patienten der Sicherheitspopulation erhielten während der Studie Begleitmedikationen. Arzneimittelklassen, für die sich die Verabreichung bezogen auf Patienten um mindestens 10 Prozentpunkte unterscheidet, sind Tabelle 14 zu entnehmen. Angaben zu den 5 Patienten, die vor Erhalt einer Studienmedikation ihre Einverständniserklärung zurückgezogen hatten, wurden nicht identifiziert.

Tabelle 14: Begleitmedikation in Studie CLTR0310-301 - Sicherheitspopulation

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153 n (%)	Cytarabin und Daunorubicin N = 151 n (%)
Begleitmedikation, n (%)	153 (100)	151 (100)
Arzneimittelklassen ¹⁾ mit ≥ 10 Prozentpunkten Unterschied zwischen den Studienarmen, (%)		
Kalium	103 (67)	119 (79)
Natürliche Opiumalkaloide	114 (75)	97 (64)
Aminoalkylether	108 (71)	90 (60,0)
Fluorchinolone	110 (72)	86 (57)
Andere Antiemetika	60 (39)	88 (58)
Enthärtungsmittel, Emollientien	56 (37)	72 (48)
Antipropulsiva	42 (27)	68 (45)
Antibiotika	57 (37)	37 (25)
Vitamin K	25 (16)	40 (26)
Expektorantien	28 (18)	12 (8)
Andere Antibiotika für die topische Anwendung	25 (16)	8 (5)

¹⁾ Gemäß Arzneimittelklassifikation der WHO

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; n: Anzahl Patienten

Stammzelltransplantationen und Folgetherapien

In den übermittelten Unterlagen wurden keine Informationen identifiziert, ob und falls ja, wie Folgetherapien während der Nachbeobachtungsphase erfasst wurden. Der CRF der Studie, der diesbezüglich Informationen enthalten könnte, wurde nicht übermittelt. Ebenso wurden keine Angaben darüber identifiziert, wie viele Patienten tatsächlich eine bzw. welche Folgetherapie erhalten haben.

Die Anzahl an Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten haben, unterschied sich zwischen Interventions- und Kontrollarm (siehe Tabelle 15). Die Behandlungsphase wurde im Interventionsarm bei 37 (24 %) und im Kontrollarm bei 21 (13 %) Patienten abgebrochen, da eine Stammzelltransplantation folgen sollte (siehe Tabelle 11).

Tabelle 15: Stammzelltransplantationen in der Studie CLTR0310-301

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153 n (%)	Cytarabin und Daunorubicin N = 156 n (%)
Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhielten (%)	52 (34,0)	39 (25,0)
CR erreicht, n	57	40
Stammzelltransplantation im Anschluss, n (%) ¹⁾	30 (52,6)	19 (47,5)
CRi erreicht, n	16	12
Stammzelltransplantation im Anschluss, n (%) ¹⁾	10 (62,5)	5 (41,7)
Kein CR/CRi erreicht, n ²⁾	80	104
Stammzelltransplantation im Anschluss, n (%) ¹⁾	12 (15,0)	15 (14,4)

¹⁾ Prozentwerte basieren auf Anzahl an Patienten, die das jeweilige Ansprechen erreichten.

²⁾ Dies umfasst auch Patienten ohne Bewertung des Ansprechens.

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; n: Anzahl Patienten

2.6.2 Mortalität

Die primäre Analyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“ wurde protokollkonform nach insgesamt 236 Todesfällen durchgeführt. In die Berechnung des Gesamtüberlebens gingen im Interventionsarm (CPX-351) 104 (68 %) und im Kontrollarm (Cytarabin und Daunorubicin) 132 (84,6 %) Todesfälle ein (siehe Tabelle 16). Eine separate Übersicht darüber, wie viele Patienten aus welchen Gründen zensiert wurden, wurde nicht identifiziert.

Es ergibt sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für Patienten des Interventionsarms (HR: 0,69; 95%-KI: [0,52; 0,90]). Die mediane Überlebensdauer beträgt im Interventionsarm 9,56 Monate (95%-KI: [6,60; 11,86]) und im Kontrollarm 5,95 Monate (95%-KI: [4,99; 7,75]).

Tabelle 16: Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CLTR0310-301

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
Gesamtüberleben		
Todesfälle, n (%)	104 (68,0)	132 (84,6)
Zensierungen, n (%)	49 (32,0)	24 (15,4)
Beobachtungszeit ¹⁾ (in Monaten), Median	20,5	21,2
Überlebensdauer (in Monaten), Median (95%-KI)	9,56 (6,60;11,86)	5,95 (4,99;7,75)
HR (95%-KI) ²⁾	0,69 (0,52;0,90)	
p-Wert einseitig ³⁾	0,003	

¹⁾ Nachbeobachtungszeit für die Studie definiert als Zeit zwischen Randomisierung und letztem Kontakt. Es ist davon auszugehen, dass dies auch der Beobachtungszeit für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ entspricht.

²⁾ Es ist unklar, ob und falls ja, welche Adjustierungsfaktoren in der Berechnung berücksichtigt wurden.

³⁾ P-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter und AML-Typ)

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Studienarme verlaufen kurz nach Randomisierung mit einem Vorteil für CPX-351 unterschiedlich. Der Unterschied zwischen den beiden Kurven vergrößert sich bis ungefähr zu Monat 9. Im Zeitraum zwischen Monat 9 und Monat 15 bleibt der Unterschied konstant, nach Monat 15 vergrößert sich der Unterschied, weiterhin mit einem Vorteil für CPX-351 (siehe Abbildung 1).

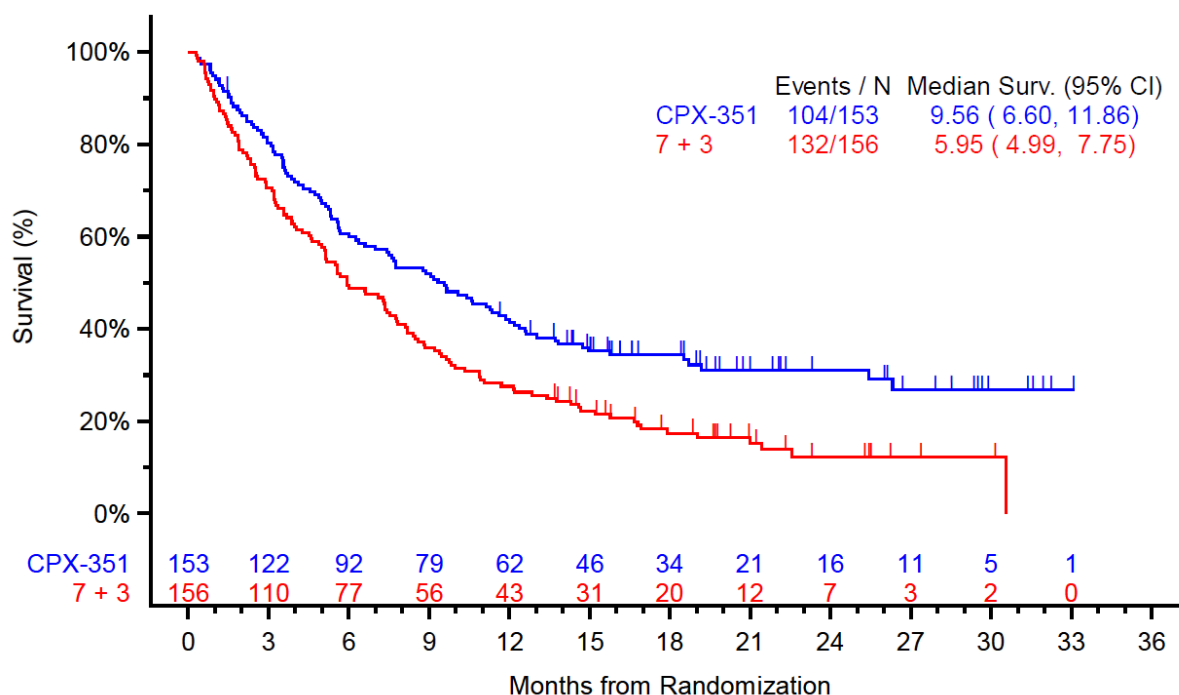


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens

Die Analyse anhand der PP-Population bestätigt einen signifikanten Überlebensvorteil im Interventionsarm (HR: 0,68; 95%-KI: [0,51; 0,90]). In einer Sensitivitätsanalyse, in der zum Zeitpunkt einer Stammzelltransplantation zensiert wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Vorteil (HR: 0,81; 95%-KI: [0,60; 1,09]).

Subgruppenanalysen

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ sind die Interaktionstests für die Subgruppen nach AML-Typ ($p = 0,088$) und nach Alter ($p = 0,52$) zum Niveau $\alpha = 0,05$ nicht signifikant. Somit wird nicht von einer Effektmodifikation ausgegangen.

2.6.3 Morbidität

Ansprechen

Es zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen den Bewertungen der Prüfarzte und des unabhängigen Gutachters. Der unabhängige Gutachter stufte 2 der insgesamt 96 CR-Einschätzungen vom Prüfarzt als CRi ein. 4 der insgesamt 33 CRi-Einschätzungen vom Prüfarzt wurden vom unabhängigen Begutachter nicht als Ansprecher eingestuft. 3 Fälle, die die Prüfarzte als CRi eingestuft hatten, bewertete der unabhängige Gutachter als CR. Die im Folgenden dargestellten Ergebnisse beziehen sich auf die Einschätzung durch den unabhängigen Begutachter. Für ungefähr 14 % der Patienten in Interventions- und Kontrollarm (21 Patienten; 22 Patienten) lagen zu Tag 14 der letzten Induktionstherapie keine auswertbaren Knochenmarkuntersuchungen vor. Es ist allerdings unklar, für wie viele Patienten aufgrund einer fehlenden Knochenmarkuntersuchung das Ansprechen nicht bewertet werden konnte, da Knochenmarkuntersuchungen auch nach Tag 14 erfolgen konnten. Diesbezüglich wurden keine Informationen identifiziert.

Kein Patient wurde nach Erreichen eines CRi anschließend während oder nach der Konsolidierung auf ein CR heraufgestuft. Insofern entsprechen die Ergebnisse zum „besten Ansprechen“ denen des „Ansprechen“.

Es zeigt sich sowohl bezüglich des Erreichen eines CR oder CRi (p einseitig = 0,008) wie auch bezüglich des Erreichen eines CR (p einseitig = 0,020) ein signifikanter Vorteil für den Interventionsarm (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Ergebnisse zum Endpunkt Ansprechen in der Studie CLTR0310-301

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
CR+CRi		
n (%)	73 (47,7)	52 (33,3)
Effektschätzer (95%-KI)	_1)	
p-Wert einseitig ²⁾	0,008	
CR		
n (%)	57 (37,3)	40 (25,6)
Effektschätzer (95%-KI)	_1)	
p-Wert einseitig ²⁾	0,020	

¹⁾ Der im Studienbericht und Herstellerdossier berichtete Effektschätzer (Odds Ratio) wird in der Nutzenbewertung aus folgenden Gründen nicht dargestellt: 1) Es wurde a priori nicht eindeutig definiert, welcher Effektschätzer für die Primäranalyse des Ansprechens berechnet werden sollte; 2) Es ist unklar, welche Adjustierungsfaktoren in der Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurde; 3) Es wurden nicht alle im SAP geplanten uni- und multivariaten Analysen für diesen Endpunkt identifiziert. Zudem wäre die Berechnung eines relativen Risikos im Vergleich zur Berechnung eines Odds Ratio prinzipiell zu präferieren.

²⁾ Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter und AML-Typ); laut Herstellerdossier wurde auf Ersuchen der Zulassungsbehörde zusätzlich ein zweiseitiger Log-Rank-Test eingesetzt.

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten

Die Analyse anhand der PP-Population bestätigt einen signifikanten Vorteil im Interventionsarm für das Erreichen eines CR oder CRi (p einseitig = 0,024), allerdings nicht für das Erreichen eines CR (p einseitig = 0,037).

Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalyse nach Alter und AML-Typ wurden keine Interaktionstests identifiziert. Zudem sind in der Subgruppe „AML-CMMol“ lediglich 7 Ereignisse (CR oder CRi) (Interventionsarm: 4; Kontrollarm: 3) eingetreten. Somit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob Alter oder AML-Typ einen Einfluss auf den Effekt bezüglich des Ansprechens haben.

Remissionsdauer

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen bezüglich der Remissionsdauer (HR: 0,77; 95%-KI: [0,47; 1,26]) (siehe Tabelle 18). Die mediane Remissionsdauer beträgt im Interventionsarm 6,9 Monate (95%-KI: [4,6; 9,2]) im Vergleich zu 6,1 (95%-KI: [3,5; 8,7]) Monaten im Kontrollarm. Die Remissionsdauer wurde an denjenigen Patienten

ermittelt, die ein CR oder ein CRi erreicht haben. Die Anzahl dieser Patienten unterscheidet sich zwischen Interventions- (n = 73; 48 % der ITT-Population) und Kontrollarm (n = 52; 33 % der ITT-Population). Es ist unklar, wie viele der Patienten, die zuvor ein CR oder CRi erreichten, in die Analyse mit dem Ereignis „Tod“ und wie viele mit dem Ereignis „Rezidiv“ eingingen. Informationen darüber, wie viele Patienten aus welchen Gründen zensiert wurden, wurden ebenfalls nicht identifiziert.

Tabelle 18: Ergebnisse zum Endpunkt Remissionsdauer in der Studie CLTR0310-301

Studie CLTR0310-301	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 156
Remissionsdauer		
Patienten mit CR oder CRi, n	73	52
Ereignisse, n (%)	42 (57,5)	39 (75,0)
Todesfälle	k. A.	k. A.
Rezidive	k. A.	k. A.
Zensierungen, n	31 (42,5)	13 (25,0)
Beobachtungszeit (in Monaten), Median	k. A.	k. A.
Remissionsdauer (in Monaten), Median (95%-KI)	6,93 (4,60;9,23)	6,11 (3,45;8,71)
HR (95%-KI)	0,77 (0,47;1,26)	
p-Wert einseitig ¹⁾	0,147	

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CR: Komplettes Ansprechen; CRi: Komplettes Ansprechen mit unvollständiger hämatologischer Erholung; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben identifiziert; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten

Die Kaplan-Meier-Kurven der beiden Studienarme verlaufen kurz nach Erreichen eines CR oder CRi mit einem Vorteil für CPX-351 unterschiedlich. Ungefähr 3 Monate nach CR/CRi zeigt sich der größte prozentuale Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Anschließend nähern sich die Kurvenverläufe zunehmend bis ca. Monat 11 an. Anschließend sind keine bedeutenden Unterschiede im Verlauf der Gruppen zu erkennen, die Anzahl an Patienten unter Risiko ist zu diesem Zeitpunkt allerdings bereits sehr reduziert (siehe Abbildung 3). Aufgrund der fehlenden Unterteilung der Ereignisse in Todesfälle und Rezidive ist unklar, ob im Kontrollarm bis Monat 3 nach Erreichen eines CR/CRi mehr Rezidive oder mehr Todesfälle im Vergleich zum Interventionsarm aufgetreten sind. Zudem ist unklar, bis zu welchem Zeitpunkt die Ergebnisse interpretierbar sind, da keine Angaben zur Beobachtungszeit identifiziert wurden.

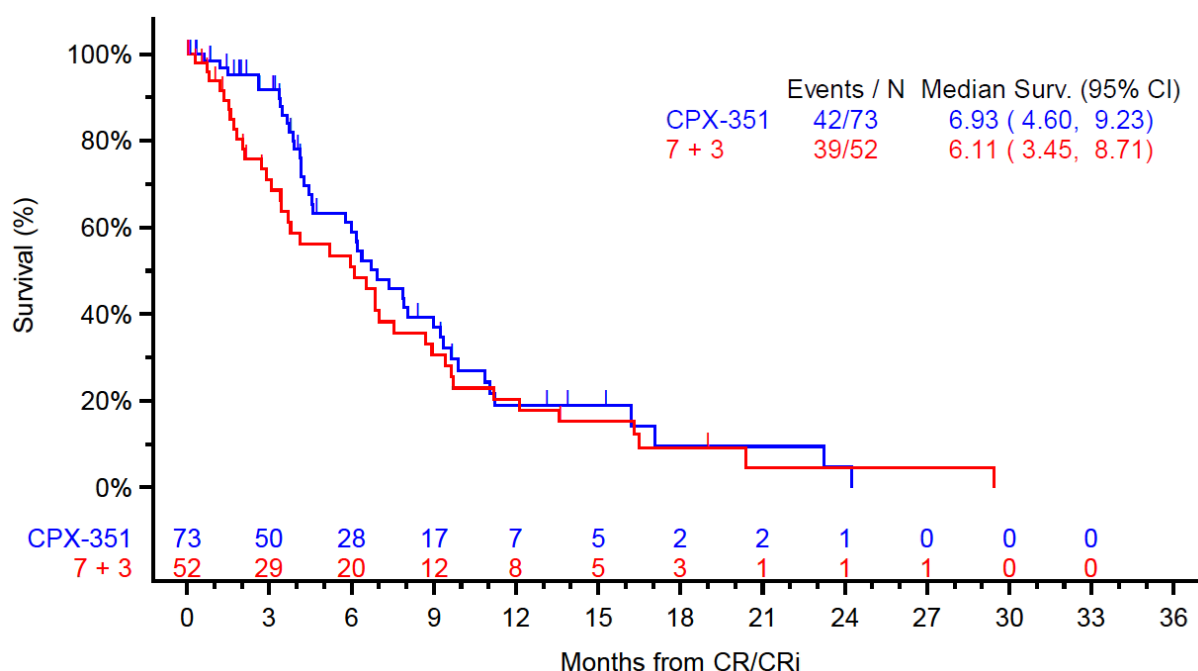


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve der Remissionsdauer

Die Analyse anhand der Patienten der PP-Population, die ein CR oder CRi erreichten, ergab keine von der Hauptanalyse abweichenden Ergebnisse.

Subgruppenanalysen

Für die Subgruppenanalyse nach Alter und AML-Typ wurden keine Interaktionstests identifiziert. Zudem haben lediglich 7 Patienten (Interventionsarm: 4; Kontrollarm: 3) der gesamten Studienpopulation mit „AML-CMMol“ ein CR oder CRi erreicht und somit könnten auch nur 7 Patienten mit „AML-CMMol“ in der Subgruppenanalyse zur Remissionsdauer berücksichtigt werden. Somit kann nicht abschließend beurteilt werden, ob Alter oder AML-Typ einen Einfluss auf den Effekt bezüglich der Remissionsdauer haben.

2.6.4 Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

2.6.5 Sicherheit

Die Auswertung der sicherheitsrelevanten Endpunkte basiert auf der Sicherheitspopulation.

Die mediane Behandlungsexposition (Interventionsarm: 19 Tage; Kontrollarm: 10 Tage) und die mediane Behandlungsdauer (62 Tage; 41 Tage) unterscheiden sich zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 11). Da UE bis zum letzten Tag der Behandlungsphase und SUE bis 30 Tage nach Abschluss der Behandlungsphase erfasst wurden, unterscheidet sich somit ebenfalls die Beobachtungszeit zwischen den Studienarmen. Aus diesem Grund werden die berechneten Effektschätzer für binäre Zielgrößen (relative Risiken) als nicht adäquat angesehen und nicht dargestellt. Bei der Bewertung der UE und insbesondere bei der Berechnung von Effektschätzern zur Beurteilung von statistisch signifikanten Unterschieden ist die Beobachtungsdauer zu

berücksichtigen. Ereigniszeitanalysen, die für die Auswertung der vorliegenden Daten geeigneter sein könnten, wurden nicht durchgeführt.

Zudem ist zu beachten, dass Ereignisse, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind, auch als UE gewertet wurden, u. a. in der SOC „Gutartige, bösartige und unspezifische Neoplasmen (einschl. Zysten und Polypen)“ durch den PT „Krankheitsprogression“. Es ist unklar, welche weiteren Ereignisse auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind bzw. im Rahmen der Morbiditätsendpunkte erfasst wurden.

Tabelle 19: Zusammenfassung der UE in der Studie CLTR0310-301

Patienten mit mindestens einem ...	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 151
UE	153 (100)	151 (100)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	141 (92)	137 (91)
SUE	90 (59)	65 (43)
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte	3 (2)	2 (1)

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Unerwünschte Ereignisse

Alle Patienten erlitten mindestens ein UE (siehe Tabelle 19). Bezogen auf die Systemorganklasse (SOC) traten die häufigsten UE in beiden Studienarmen in den Bereichen „Gastrointestinale Erkrankungen“, „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ auf. Unerwünschte Ereignisse traten in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Vaskuläre Erkrankungen“ und „Augenerkrankungen“ jeweils um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm auf. Im Kontrollarm traten UE gemäß keiner SOC um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf als im Interventionsarm (siehe Tabelle 20).

Die häufigsten aufgetretenen UE bezogen auf Preferred Terms (PT) waren „Febrile Neutropenie“, „Diarrhö“, „Übelkeit“, „Peripheres Ödem“, „Obstipation“ und „Verminderter Appetit“. Unerwünschte Ereignisse folgender PT traten im Interventionsarm um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf: „Arthralgie“, „Kopfschmerzen“, „Husten“, „Epistaxis“, „Oropharyngeale Schmerzen“, „Hautausschlag“ und „Pruritus“. Im Kontrollarm traten folgende PT um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf: „Diarrhö“, „Übelkeit“, „Peripheres Ödem“ und „Verminderter Appetit“ auf (siehe Tabelle 20).

Tabelle 20: UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 151
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	111 (73)	108 (72)
Febrile Neutropenie	107 (70)	108 (72)
Herzerkrankungen	63 (41)	61 (40)
Tachykardie	23 (15)	17 (11)
Vorhofflimmern	10 (6,5)	16 (11)
Augenerkrankungen	41 (27)	27 (18)
Gastrointestinale Erkrankungen	140 (92)	144 (95)
Diarrhö	70 (46)	103 (68)
Übelkeit	75 (49)	83 (55)
Obstipation	65 (42)	60 (40)
Erbrechen	39 (25)	33 (22)
Abdominale Schmerzen	33 (22)	30 (20)
Abdominale Distension	18 (12)	17 (11)
Hämorrhoiden	18 (12)	12 (7,9)
Stomatitis	14 (9)	16 (11)
Mundblutungen	16 (10)	8 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	136 (89)	136 (90)
Peripheres Ödem	62 (41)	76 (50)
Fatigue	53 (35)	53 (35)
Schüttelfrost	41 (27)	41 (27)
Schleimhautentzündung	28 (18)	31 (21)
Pyrexie	33 (22)	25 (17)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	112 (73)	103 (68)
Pneumonie	37 (24)	30 (20)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	64 (42)	51 (34)
Untersuchungen	39 (25)	43 (28)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	73 (48)	77 (51)
Verminderter Appetit	50 (33)	62 (41)
Flüssigkeitseinlagerungen	13 (8,5)	19 (13)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	75 (49)	68 (45)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 151
Rückenschmerzen	23 (15)	21 (14)
Schmerzen in den Extremitäten	20 (13)	14 (9)
Arthralgie	24 (16)	9 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	102 (67)	84 (56)
Kopfschmerzen	53 (35)	37 (25)
Schwindel	32 (21)	31 (21)
Psychiatrische Erkrankungen	80 (52)	81 (54)
Schlaflosigkeit	36 (24)	38 (25)
Verwirrheitszustand	22 (14)	26 (17)
Angst	23 (15)	22 (15)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	48 (31)	49 (32)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	126 (82)	113 (75)
Husten	51 (33)	33 (22)
Epistaxis	55 (36)	27 (18)
Dyspnoe	37 (24)	32 (21)
Hypoxie	30 (20)	31 (21)
Pleuraerguss	26 (17)	29 (19)
Oropharyngeale Schmerzen	28 (18)	16 (11)
Lungenödem	13 (8)	16 (11)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	124 (81)	97 (64)
Hautausschlag	44 (29)	33 (22)
Petechien	21 (14)	18 (12)
Pruritus	23 (15)	13 (9)
Vaskuläre Erkrankungen	79 (52)	70 (46)
Hypotonie	31 (20)	30 (20)
Hypertonie	29 (19)	23 (15)

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin

Unerwünschte Ereignisse des CTCAE-Grades 3 oder höher

Mehr als 90 % der Patienten in Interventions- und Kontrollarm erlitten mindestens ein UE des CTCAE-Grades 3 oder höher (siehe Tabelle 19). Bezogen auf die SOC traten die häufigsten UE in beiden Studienarmen in den Bereichen „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf.

Unerwünschte Ereignisse traten in der SOC „Vaskuläre Erkrankungen“ um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm auf. Im Kontrollarm traten UE gemäß keiner SOC um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf als im Interventionsarm (siehe Tabelle 21).

Die häufigsten aufgetretenen UE bezogen auf PT waren „Febrile Neutropenie“, „Pneumonie“, und „Hypoxie“. Unerwünschte Ereignisse folgender PT traten im Interventionsarm um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf: „Bakteriämie“, und „Hypotonie“. Im Kontrollarm traten keine PT um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf als im Interventionsarm (siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: UE des CTCAE-Grades 3 oder höher mit Inzidenz 5 % in einem der Studienarme

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 151
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	105 (69)	108 (72)
Febrile Neutropenie	104 (68)	107 (71)
Herzerkrankungen	17 (11)	21 (14)
Gastrointestinale Erkrankungen	23 (15)	25 (17)
Diarrhö	2 (1)	8 (5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	33 (22)	36 (24)
Fatigue	11 (7)	9 (6)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	84 (55)	77 (51)
Pneumonie	30 (20)	22 (15)
Sepsis	14 (9)	11 (7)
Bakteriämie	15 (10)	3 (2)
Untersuchungen	24 (16)	20 (13)
Ejektionsfraktion erniedrigt	8 (5)	8 (5)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	8 (5)	8 (5)
Erkrankungen der Muskel, des Skeletts und des Bindegewebes	9 (6)	7 (5)
Erkrankungen des Nervensystems	18 (12)	13 (9)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (5)	13 (9)
Delir	3 (2)	8 (5)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	8 (5)	9 (6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	38 (25)	42 (28)
Hypoxie	20 (13)	23 (15)
Respiratorische Insuffizienz	11 (7)	10 (7)
Lungenödem	4 (3)	8 (5)

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 151
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	14 (9)	8 (5)
Vaskuläre Erkrankungen	28 (18)	16 (11)
Hypertonie	16 (10)	8 (5)
Hypotonie	9 (6)	1 (1)

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin

Schwerwiegende UE

Im Interventionsarm erlitten prozentual mehr Patienten mindestens ein SUE als im Kontrollarm (59 % vs. 43 %, siehe Tabelle 19). Bezogen auf die SOC traten die häufigsten SUE in beiden Studienarmen in den Bereichen „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“ auf. Schwerwiegende UE traten in den SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger im Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm auf. Im Kontrollarm traten SUE gemäß keiner SOC um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf als im Interventionsarm (siehe Tabelle 22).

Kein SUE trat gemäß PT bei mehr als 10 % der Patienten in einem der Studienarme auf. Ebenso trat kein SUE gemäß PT in einem der Behandlungsarme um mehr als 5 Prozentpunkte häufiger auf als im anderen Behandlungsarm (siehe Tabelle 22).

Tabelle 22: SUE mit Inzidenz ≥ 5 % in einem der Studienarme

MedDRA Systemorganklasse, Preferred Term	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 151
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	16 (10)	11 (7,3)
Febrile Neutropenie	12 (8)	8 (5)
Herzerkrankungen	11 (7)	15 (10)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	12 (8)	12 (8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	38 (25)	26 (17)
Sepsis	12 (8)	5 (3)
Pneumonie	10 (7)	6 (4)
Untersuchungen	14 (9)	10 (7)
Ejektionsfraktion erniedrigt	9 (6)	9 (6)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (8)	3 (2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	23 (15)	21 (14)
Respiratorische Insuffizienz	11 (7)	8 (5)

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse gemäß SAP

Im statistischem Analyseplan wurden folgende UE als UE von besonderem Interesse ohne Angabe einer Operationalisierung genannt:

- Infektionen
- Blutungsereignisse
- Kardiale Ereignisse
- Gastrointestinale Ereignisse

Gemäß Studienbericht handelt es sich bei den 3 Erstgenannten um UE, die der jeweiligen Kategorie zuzuordnen sind, ohne zwingendermaßen von der jeweiligen SOC umfasst zu sein. Bezüglich der „Infektionen“ und „Kardiale Ereignissen“ zeigen sich keine wesentlichen prozentualen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen in Bezug auf das Auftreten von UE oder von UE des CTCAE-Grades 3 oder höher. „Blutungsereignisse“, die als UE erfasst wurden, traten im Interventionsarm um 15 Prozentpunkte häufiger auf als im Kontrollarm. „Blutungsereignisse“, die als UE des CTCAE-Grades 3 oder höher erfasst wurden, traten im Interventionsarm um 3 Prozentpunkte häufiger auf als im Kontrollarm (siehe Tabelle 23). Bezüglich „Gastrointestinalen Ereignissen“ wurden keine Angaben, die mit denen der anderen UE von besonderem Interesse vergleichbar sind, identifiziert. Es liegen lediglich die in den obigen Tabellen berichteten UE gemäß SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ vor.

Tabelle 23: UE von besonderem Interesse

Patienten mit mindestens einem ...	CPX-351 N = 153	Cytarabin und Daunorubicin N = 151
Infektionen ¹⁾		
UE	142 (93)	140 (93)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	128 (84)	130 (86)
Blutungsereignisse ¹⁾		
UE	114 (75)	90 (60)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	18 (12)	13 (9)
Kardiale Ereignisse ¹⁾		
UE	75 (49)	72 (48)
UE des CTCAE-Grades ≥ 3	24 (16)	27 (18)

¹⁾ Gemäß Studienbericht handelt es sich dabei um UE, die der jeweiligen Kategorie zuzuordnen sind ohne zwingendermaßen von der jeweiligen SOC umfasst zu sein.

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

3 Methodische Anmerkungen und Bewertung der Unterlagen

3.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von CPX-351

CPX-351 ist zugelassen für Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC). In die pivotale Studie wurden Patienten mit therapiebedingter AML (t-AML), AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) mit vorheriger HMA-Behandlung, AML mit Myelodysplasie in der Vorgeschichte (AML-MDS) ohne vorherige HMA-Behandlung, AML mit CMMoL in der Vorgeschichte (AML-CMMoL) oder De novo AML mit MDS-Karyotyp eingeschlossen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Definitionen der WHO erscheint die Studienpopulation dem Anwendungsgebiet zu entsprechen [2].

Die pivotale Zulassungsstudie wurde ausschließlich in Nordamerika durchgeführt. Ein relevanter Anteil der Studienpopulation erhielt im Verlauf der Studie eine Stammzelltransplantation. Die Durchführbarkeit einer Stammzelltransplantation ist jedoch u. a. vom jeweiligen nationalen Versorgungskontext abhängig. Somit ist nicht auszuschließen, dass im deutschen Versorgungskontext eine andere Anzahl an Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten hätte.

In der vorliegenden Indikation wird derzeit als Konsolidierungstherapie eine Monochemotherapie mit hoch oder intermediär dosiertem Cytarabin oder eine Stammzelltransplantation empfohlen [1]. Insofern ist fraglich, ob die Ergebnisse des Kontrollarms, in der als Konsolidierung eine Therapie mit Daunorubicin und Cytarabin durchgeführt wurde, vollständig mit der Versorgungssituation in Deutschland vergleichbar sind.

Des Weiteren beschränkt sich die Studienpopulation auf Patienten im Alter von 60 bis 75 Jahre, wohingegen das Anwendungsgebiet Erwachsene ohne Alterseinschränkung umfasst. Es ist unklar, ob die Ergebnisse, die anhand der altersspezifisch selektierten Studienpopulation ermittelt wurden, auch auf andere Altersgruppen, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind, übertragen werden können. Gemäß einer vom Robert-Koch-Institut (RKI) auf Anfrage des pU durchgeführten Auswertung von morphologischen Schlüsseln der dritten Ausgabe der Internationalen Klassifikation der Krankheiten für die Onkologie (ICD-O-3) wird der Anteil an Patienten, die vom Anwendungsgebiet umfasst sind und jünger als 60 Jahre sind, im Zeitraum von 2010 bis 2014 auf ca. 19 % der gesamten vom Anwendungsgebiet umfassten Population in Deutschland geschätzt [10]. Wie hoch der Anteil derer an der vom Anwendungsgebiet umfassten Population ist, die älter als 75 Jahre sind, ist unklar. Neben älteren Patienten (> 75 Jahre) sind auch Patienten mit schlechterem Allgemeinzustand (ECOG-Status > 2) nicht von der Studienpopulation, aber vom Anwendungsgebiet, umfasst. Diese Patienten sind tendenziell weniger für eine intensive Chemotherapie geeignet. Insofern ist offen, ob die Ergebnisse, die anhand der selektierten Studienpopulation ermittelt wurden, auch auf diese Patienten übertragen werden können.

Die Dosierung im Interventionsarm stimmt mit der Fachinformation überein.

3.2 Design und Methodik der Studie

Es handelt sich bei der pivotalen Zulassungsstudie um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit 2 Behandlungsrmen. Patienten wurden stratifiziert nach Alter (60-69 Jahre oder 70-75 Jahre) und AML-Typ (t-AML oder AML-MDS und

vorheriger HMA-Behandlung oder AML-MDS ohne vorherige HMA-Behandlung oder AML-CMMol oder De novo AML mit MDS-Karyotyp) in den Interventionsarm (CPX-351; N = 153) oder den Kontrollarm (Cytarabin und Daunorubicin; N = 156) randomisiert.

Die Studie enthält eine Behandlungs- und eine Nachbeobachtungsphase. Je nach Ansprechen kann die Behandlungsphase aus bis zu 2 Induktions- und bis zu 2 Konsolidierungszyklen bestehen. Die Behandlungsphase wurde bei protokollkonformem Abschluss der Behandlungsphase, persistierender Erkrankung, rezidivierender Erkrankung, inakzeptabler Toxizität, Non-Compliance des Patienten mit dem Protokoll, Verabreichung einer nicht-protokollkonformen Chemotherapie oder Auftreten einer interkurrenten Erkrankung abgebrochen.

Laut Studienprotokoll durften nur Patienten, die ein CR oder CRi erreicht hatten, eine Konsolidierungstherapie erhalten. Das Erreichen eines CR oder CRi führte allerdings nicht bei allen Patienten zum Erhalt einer Konsolidierungstherapie. Es erreichten im Interventions- bzw. Kontrollarm 73 (48 %) bzw. 52 (33 %) Patienten ein CR oder CRi. Mindestens eine Konsolidierungstherapie erhielten 49 (32 %) bzw. 32 (21 %) Patienten. Gemäß Studienprotokoll mussten Patienten zusätzlich zum Erreichen eines CR oder CRi auch eine LVEF ≥ 50 %, einen ECOG-PS von 0 bis 2 sowie eine Anzahl an Neutrophile $> 500/\mu\text{L}$ und eine Thrombozytenzahl $> 50.000/\mu\text{L}$ aufweisen, um eine Konsolidierungstherapie erhalten zu können. Darüber hinaus konnten Patienten im Anschluss an, aber auch anstelle von einer Konsolidierungstherapie eine Stammzelltransplantation erhalten. Insgesamt erhielten 52 (34 %) bzw. 39 (25 %) der Patienten eine Stammzelltransplantation. Für 40 (26 %) bzw. 24 (15 %) dieser Patienten wurde zuvor das Erreichen eines CR oder CRi bestätigt. Unter Berücksichtigung, dass 73 Patienten im Interventions- und 52 Patienten im Kontrollarm ein CR oder CRi erreichten, folgt, dass mind. 16 bzw. 4 Patienten sowohl eine Konsolidierungstherapie als auch eine Stammzelltransplantation erhalten haben. Es wurden allerdings keine Angaben zu der tatsächlichen Anzahl an Patienten, auf die dies zutrifft, identifiziert.

In beiden Studienarmen haben jeweils ca. 15 % der eingeschlossenen Patienten eine Stammzelltransplantation erhalten ohne zuvor ein bestätigtes CR oder CRi erreicht zu haben. Im Interventionsarm haben 37 Patienten die Behandlungsphase abgebrochen, da eine Stammzelltransplantation erfolgen sollte. Dies trifft für 21 Patienten des Kontrollarms zu. Es ist allerdings unklar, wie viele dieser Patienten zuvor ein CR oder CRi erreichten. Stammzelltransplantationen wurden gemäß lokalen Therapiestandards durchgeführt. Es wurden keine Kriterien genannt, die die Durchführung einer Stammzelltransplantation im Rahmen der Studie begünstigen bzw. verhindern. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund, dass es sich um eine nicht verblindete Studie handelt zu berücksichtigen. Des Weiteren ist unklar, aus welchen Gründen, wie viele Patienten trotz Erreichen eines CR oder Cri, keine Konsolidierungstherapie erhalten haben. Diesbezüglich wurden in den Unterlagen des pU keine Informationen identifiziert.

Zu anderen Folgetherapien, die in der Nachbeobachtungsphase der Studie verabreicht wurden, wurden keine Informationen identifiziert. Im Studienprotokoll ist lediglich vermerkt, dass Patienten, die niemals ein CR/CRi nach Verabreichung einer Induktionstherapie erreicht haben und Patienten, die ein CR/CRi erreicht haben, aber später ein Rezidiv erlitten, eine Salvage-Therapie erhalten konnten. Somit bleibt unklar, wie viele Patienten welche Folgetherapien erhalten haben und ob Anzahl und Art der Folgetherapien zwischen Interventions- und Kontrollarm vergleichbar sind.

Die Nachbeobachtungsperiode dauert bis zum Tod des Patienten oder bis 5 Jahre nach Randomisierung an. Für die Remissionsdauer und UE (sofern zutreffend) wurde die

Nachbeobachtung zum Zeitpunkt eines Rezidivs oder dem Beginn einer Salvage- oder einer nicht protokollgemäßen Therapie zur Behandlung der Leukämie (für eine anhaltende Erkrankung) abgebrochen. Alle Patienten mit anhaltender oder rezidivierter Erkrankung oder diejenigen, die zu einer Stammzelltransplantation überwiesen wurden, wurden bis zu 5 Jahre bezüglich Rezidiven und des Vitalstatus nachverfolgt.

Nahezu alle Patienten sowohl des Interventions- als auch des Kontrollarms erhielten die Induktionstherapie als stationäre Patienten. Ebenso erhielten nahezu alle Patienten des Kontrollarms die Konsolidierungstherapie als stationäre Patienten. Ungefähr die Hälfte der Patienten des Interventionsarms erhielt die Konsolidierungstherapie ambulant in einer Infusionsklinik. Es ist unklar, ob daraus trotz der Vorgaben im Studienprotokoll auf eine sich unterscheidende unterstützende Behandlung oder ein sich unterscheidendes Berichten von Begleitmedikation und UE zu schließen ist.

Studienpopulation

5 Patienten des Kontrollarms zogen sofort nach Randomisierung und noch vor Erhalt einer Behandlung ihr Einverständnis an der Teilnahme an der Studie zurück. Diese Patienten sind korrekterweise in der ITT-Population enthalten. Dennoch ist unklar, ob die Charakteristika dieser 5 Patienten mit denen der anderen Patienten vergleichbar sind oder ob es sich tendenziell um Patienten günstigeren oder schlechteren prognostischen Eigenschaften handelt. Somit ist auch unklar, inwiefern diese Patienten von einer Behandlung mit der Kontrollmedikation profitiert hätten. Die Ergebnisse auf Basis der PP-Population, die neben diesen 5 Patienten 16 weitere Patienten im Kontrollarm und 8 Patienten im Interventionsarm ausgeschlossen hat, bestätigen allerdings die Ergebnisse auf Basis der ITT-Population.

Die meisten Charakteristika der Studienpopulation sind zu Baseline zwischen Interventions- und Kontrollarm annähernd gleichverteilt. Prozentuale Unterschiede lagen bezüglich des ECOG-Status, der molekular-zytogenetischen Risikogruppe sowie der CEBPA-Mutation vor. In einer univariaten Cox Regression und einer multivariaten Cox Regression unter Berücksichtigung weiterer prognostischer Faktoren zeigte sich, dass der ECOG-Status signifikant mit dem Gesamtüberleben assoziiert ist. Allerdings ergab sich bei Anwendung des multivariaten Modells unter Berücksichtigung der prognostischen Faktoren ein vergleichbarer Behandlungseffekt wie durch die primäre Analyse des Gesamtüberlebens. Insofern wird auf Basis der vorliegenden Daten nicht davon ausgegangen, dass die Ungleichverteilung zwischen den Studienarmen bezüglich des ECOG-Status zu Baseline einen relevanten Einfluss auf die Ergebnisse der Studie hat, auch wenn in diesem Modell nicht alle Patienten berücksichtigt wurden (Interventionsarm: $n = 143$; Kontrollarm: $n = 144$). Da in den Interventionsarm im Vergleich zum Kontrollarm mehr Patienten mit ECOG-Status 0 und 2 und dementsprechend weniger Patienten mit ECOG-Status 1 eingeschlossen wurden, wäre zudem eine Aussage über die Richtung einer möglichen Verzerrung der Ergebnisse nicht möglich.

Statistik

Die im SAP definierte Fallzahlplanung und statistische Analyse sind größtenteils nachvollziehbar.

Aus dem SAP geht allerdings nicht eindeutig hervor, dass für die Analyse des Ansprechens als Effektschätzer ein Odds Ratio verwendet werden soll. Diese Information findet sich im SAP nur in Bezug auf die geplanten logistischen Regressionen zu diesem Endpunkt. Es wurden nicht für alle

geplanten univariaten und multivariaten logistischen Regression für diesen Endpunkt in den mitgelieferten Unterlagen Ergebnisse identifiziert.

Zudem ist unklar, ob in die Berechnung der Effektschätzer für das Gesamtüberleben (HR) und das Ansprechen (OR) die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung eingegangen sind, so wie dies für die jeweiligen durchgeführten statistischen Tests (Logrank-Test; Mantel-Haenszel-Test) der Fall war.

Der pU gibt an auf die „Untersuchung weiterer Subgruppenmerkmale, die gemäß Dossievorgabe untersucht werden sollen, d.h. Geschlecht, Krankheitsschwere (z.B. ECOG) bzw. -stadium und Zentrums- und Ländereffekte“ verzichtet zu haben. Da die Studie ausschließlich in 4 Zentren in Kanada und 35 Zentren in den USA durchgeführt wurde, ist der Verzicht auf die Untersuchung von Ländereffekten nachvollziehbar. Ebenso ist der Verzicht auf die Untersuchung von Zentreneffekten nachvollziehbar, da durchschnittlich 8 Patienten je Zentrum in die Studie eingeschlossen wurden. Die Untersuchung der Subgruppenmerkmale Geschlecht und Krankheitsschwere wäre allerdings wünschenswert.

5 Patienten des Kontrollarms wurde im Rahmen der stratifizierten Randomisierung keine Altersgruppe zugewiesen. Es ist unklar, ob es sich bei diesen Patienten um diejenigen handelt, die nach Randomisierung, aber vor Erhalt einer ersten Medikation, ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie zurückgezogen haben. Wie oben beschrieben waren nichtsdestotrotz die meisten Charakteristika der Studienpopulation zu Baseline zwischen Interventions- und Kontrollarm annähernd gleichverteilt.

Verzerrungspotential

Aufgrund der oben genannten Limitationen und insbesondere aufgrund der fehlenden Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, dem sich zwischen den Studienarmen unterscheidenden Anteil an Patienten, die eine Stammzelltransplantation erhalten und den fehlenden Informationen zu Folgetherapien wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als hoch eingeschätzt.

3.3 Wirksamkeit

Zum Nachweis der Wirksamkeit reichte der pU Daten zur Mortalität (Gesamtüberleben [primärer Endpunkt der Studie]) und zur Morbidität (Ansprechen [CR; CR oder CRi], Remissionsdauer, Ereignisfreies Überleben, Rate an Stammzelltransplantationen) ein. Die Endpunkte „Ansprechen“, „Ereignisfreies Überleben“ und „Rate an Stammzelltransplantationen“ werden in der vorliegenden Operationalisierung für das vorliegende Anwendungsgebiet als nicht patientenrelevant eingeschätzt und somit nicht zu Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz des Endpunktes „Remissionsdauer“ werden die Ergebnisse ebenso nicht für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens berücksichtigt.

Mortalität

Die primäre Analyse des Endpunkts „Gesamtüberleben“, die protokollkonform nach insgesamt 236 Todesfällen durchgeführt wurde, zeigte einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil für Patienten des Interventionsarms (HR: 0,69 [95%-KI: 0,52; 0,90]; einseitiger p-Wert = 0,003). Die mediane Überlebensdauer betrug unter CPX-351 9,56 Monate (95%-KI: 6,60; 11,86) und unter Cytarabin und Daunorubicin 5,59 Monate (95%-KI: 4,99; 7,75). Die Nachbeobachtungsphase

bezüglich des Gesamtüberlebens ist noch nicht abgeschlossen. Die Analyse anhand der PP-Population bestätigt einen signifikanten Überlebensvorteil im Interventionsarm (HR: 0,68; [95%-KI: 0,51; 0,90]).

Im SAP wurde angegeben, dass für den stratifizierten Logrank-Test die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter; AML-Typ) herangezogen werden. Es ist allerdings unklar, ob diese Stratifizierungsfaktoren auch für die Berechnung des HR herangezogen wurden. Diesbezüglich wurden keine Informationen identifiziert. Des Weiteren ist nicht angegeben, dass die Voraussetzungen zur Anwendung eines Logrank-Tests und eines Cox HR geprüft wurden.

Im Interventionsarm erhielten mehr Patienten eine Stammzelltransplantation als im Kontrollarm (52 Patienten [34,0 %]; 39 Patienten [25,0 %]). In einer Sensitivitätsanalyse, in der zum Zeitpunkt einer Stammzelltransplantation zensiert wurde, zeigte sich kein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für den Interventionsarm (HR: 0.81; 95%-KI: [0,60; 1,09]). Angaben zu Folgetherapien, die in der Nachbeobachtungsphase eingesetzt wurden und einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben könnten, wurden in den mitgelieferten Unterlagen nicht identifiziert. Somit ist unklar, ob und welche Folgetherapien eingesetzt wurden und insbesondere, ob Unterschiede im Einsatz von Folgetherapien zwischen Interventions- und Kontrollarm bestehen und ob diese einen Einfluss auf den gemessenen Effekt haben.

Wie im Rahmen der Diskussion der Studienpopulation beschrieben, ergab sich bei Anwendung des multivariaten Modells unter Berücksichtigung der prognostischen Faktoren ein vergleichbarer Behandlungseffekt wie durch die primäre Analyse des Gesamtüberlebens.

Es wird davon ausgegangen, dass die Stratifikationsfaktoren der Randomisierung (AML-Typ; Alter) nicht als Effektmodifikatoren auf das Gesamtüberleben wirken, da die jeweiligen Interaktionstests keine signifikanten Ergebnisse zeigten.

Zusammenfassende Einschätzung zur Wirksamkeit

Bei hohem Verzerrungspotential zeigt sich für die Endpunktkategorie Mortalität ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil für CPX-351 im Vergleich zu Cytarabin und Daunorubicin.

Die Endpunkte der Endpunktkategorie Morbidität werden, wie oben erläutert, nicht für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen.

3.4 Lebensqualität

Für die Endpunktkategorie Lebensqualität wurden keine Daten erhoben. Somit ist auf Basis dieser Endpunktkategorie keine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens möglich.

3.5 Sicherheit

Aufgrund der sich zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidenden Beobachtungszeit werden die berechneten Effektschätzer für binäre Zielgrößen (relative Risiken) als nicht adäquat angesehen und in der Nutzenbewertung nicht dargestellt. Bei der Bewertung der UE und insbesondere bei der Berechnung von Effektschätzern zur Beurteilung von statistisch signifikanten Unterschieden ist die Beobachtungsdauer zu berücksichtigen. Da keine Ereigniszeitanalysen vorgelegt wurden, die für die Auswertung der vorliegenden Daten geeigneter sein könnten,

beschränkt sich die Bewertung der Sicherheit auf einen deskriptiven Vergleich der eingetretenen Ereignisse.

Unerwünschte Ereignisse mussten bis zum Ende der Behandlungsphase erfasst werden, SUE wurden bis 30 Tage nach Ende der Behandlungsphase erfasst. Somit wurden UE, die verzögert nach Ende der Behandlung auftraten, nicht erfasst.

Alle Patienten der Sicherheitspopulation erlitten mind. ein UE. Ein Großteil der Patienten, der sich zwischen den Studienarmen nicht unterscheidet, erlitt zudem mind. ein UE des CTCAE-Grades ≥ 3 . Schwerwiegende UE traten im Interventionsarm prozentual häufiger auf als im Kontrollarm (59 % vs. 43 %). Vereinzelt führte ein UE zum Abbruch der Studienmedikation (2,0 % vs. 1,3 %).

Laut Studienprotokoll war zunächst vorgesehen, dass Hospitalisierungen, die aus einer unkomplizierten febrilen Neutropenie, einem Blutungsereignisse Grad 1 bis 3 (mit oder ohne Thrombozytentransfusion) oder einer Krankheitsprogression resultierten, nicht als SUE gelistet werden müssen. Die Berichtspflicht wurde durch das Amendment vom 4. November 2013 geändert, sodass anschließend alle Hospitalisierungen als SUE gelistet werden mussten. Dies umfasst somit auch Hospitalisierungen für Routineprozeduren, Untersuchungen und die Verabreichung einer Chemotherapie. Im Studienbericht wird allerdings ausgeführt, dass diese Arten von Hospitalisierungen nicht als SUE gewertet wurden. Somit ist unklar, ob diese Hospitalisierungen für Routineprozeduren, Untersuchungen und die Verabreichung einer Chemotherapie in den Angaben zur Anzahl an Patienten, die ein SUE erlitten, enthalten sind. Zudem ist unklar, wie viele Patienten die Beobachtungsphase für SUE vor der Änderung der Berichtspflicht abgeschlossen hatten. Der erste Patient wurde knapp 11 Monate vor dieser Änderung in die Studie eingeschlossen.

Prozentuale Unterschiede von mehr als 5 Prozentpunkten bezüglich des Auftreten von UE zeigten sich zum Nachteil der Intervention in den SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“, „Vaskuläre Erkrankungen“ und „Augenerkrankungen“. Für UE des CTCAE-Grades 3 oder höher trifft dies auf die SOC „Vaskuläre Erkrankungen“ und für SUE auf die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“ zu. Zum Nachteil des Kontrollarms zeigten sich für UE, UE des CTCAE-Grades 3 oder höher sowie SUE bezogen auf SOC keine prozentualen Unterschiede von mehr als 5 Prozentpunkten.

Im statistischem Analyseplan wurden „Infektionen“, „Blutungsereignisse“, „Kardiale Ereignisse“ und „Gastrointestinale Ereignisse“ als UE von besonderem Interesse genannt ohne zu definieren, welche Ereignisse von dieser Kategorisierung umfasst sein sollen. Gemäß Studienbericht handelt es sich bei den 3 erstgenannten Kategorien um UE, die der jeweiligen Kategorie zuzuordnen sind, ohne zwingendermaßen von der jeweiligen SOC umfasst zu sein. Es zeigten sich prozentuale Nachteile für den Interventionsarm für „Blutungsereignisse“ in Bezug auf UE (15 Prozentpunkte häufiger als im Kontrollarm) und in Bezug auf UE des CTCAE-Grades 3 oder höher (3 Prozentpunkte häufiger als im Kontrollarm). Keine wesentlichen prozentualen Unterschiede zwischen den Studienarmen zeigten sich in Bezug auf „Infektionen“ und „Kardiale Ereignisse“. Bezüglich „Gastrointestinalen Ereignissen“ wurden keine Angaben, die mit denen der anderen UE von besonderem Interesse vergleichbar sind, identifiziert. Durch die fehlende Operationalisierung

der UE von besonderem Interesse vor Studienbeginn, ist das Vertrauen in die Ergebnisse, noch über die allgemeinen verzerrenden Faktoren hinaus, eingeschränkt.

Allgemein ist zu beachten, dass die Beobachtungszeit im Interventionsarm länger war als im Kontrollarm und daher zu vermuten ist, dass die Anzahl an UE potentiell zuungunsten der Intervention verzerrt ist. Darüber hinaus ergeben sich durch die Protokolländerung und die damit einhergehende veränderte Berichtspflicht von Hospitalisierungen als SUE weitere Unsicherheiten bezüglich der Anzahl an Ereignissen. Es ist allerdings unklar, ob die Anzahl an SUE durch die veränderte Berichtspflicht möglicherweise in eine bestimmte Richtung, d. h. zugunsten oder zuungunsten der Intervention, verzerrt ist. Ebenso ist unklar, inwieweit sich die zum Teil zwischen den Studienarmen unterscheidende Begleitmedikation auf das Auftreten von UE ausgewirkt hat. Zudem sind in den berichteten UE, Ereignisse enthalten, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Des Weiteren ist anzumerken, dass im Kontrollarm der Studie als Konsolidierungstherapie eine Verabreichung von Cytarabin und Daunorubicin vorgesehen war. Wie bereits erläutert, ist daher fraglich, ob die Ergebnisse des Kontrollarms vollständig mit der Versorgungssituation in Deutschland vergleichbar sind. Dies bezieht sich insbesondere auch auf das Auftreten von UE. Es ist nicht auszuschließen, dass durch die Verabreichung von Daunorubicin zusätzlich zu Cytarabin mehr UE aufgetreten sind als dies bei der ausschließlichen Verabreichung von Cytarabin der Fall gewesen wäre.

Laut EPAR wird das Sicherheitsprofil von CPX-351 als akzeptabel und vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil von Cytarabin und Daunorubicin eingeschätzt. Es wird darauf verwiesen, dass febrile Neutropenien, Übelkeit, Diarrhö und Obstipation die häufigsten unter CPX-351 aufgetretenen UE seien. Zudem wird berichtet, dass sich die Myelosuppression unter CPX-351 verzögert habe und eine höhere Anzahl an Blutungsereignissen von geringem Schweregrad und schwerwiegenden Infektionen, die mit einer angemessenen supportiven Therapie zu kontrollieren seien, aufgetreten sei [4].

Zusammenfassende Einschätzung zur Sicherheit

Für die Endpunktkategorie „Sicherheit“ liegt ein hohes Verzerrungspotential der Ergebnisse vor. Da keine geeigneten Auswertungen vorliegen, die die sich zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidende Beobachtungszeit berücksichtigen, ist ein valider Vergleich der aufgetretenen Ereignisse zwischen Interventions- und Kontrollarm nicht möglich.

4 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Liposomalem Daunorubicin und Cytarabin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

5 Zusammenfassung der Bewertung

Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (CPX-351) ist zugelassen für Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC). Die Nutzenbewertung von CPX-351 basiert auf der zulassungsbegründenden Studie CLTR0310-301. Es handelt sich bei der Studie um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie der Phase III im Parallelgruppendesign (1:1) mit 2 Behandlungsarmen, in der CPX-351 mit Cytarabin und Daunorubicin verglichen wird.

Die Ergebnisse der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter CPX-351 ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem (↑) oder niedrigem (↑↑) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem (↓) oder niedrigem (↓↓) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied (↔) gezeigt werden konnte.

Tabelle 24: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie CLTR0310-301

Endpunkt	CPX-351 (N = 153) vs. Cytarabin und Daunorubicin (N = 156)	Effekt
Mortalität		
<i>Gesamtüberleben</i> Median, Monate (95%-KI) HR (95%-KI) ¹⁾ p-Wert einseitig ²⁾	9,56 (6,60; 11,86) vs. 5,95 (4,99; 7,75) 0,69 (0,52; 0,90) 0,003	↑
Sicherheit³⁾		
<i>UE des CTCAE-Grades ≥ 3</i> n (%)	141 (92) vs. 137 (91)	- ⁴⁾
<i>SUE</i> n (%)	90 (59) vs. 65 (43)	- ⁴⁾
<i>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte</i> n (%)	3 (2) vs. 2 (1)	- ⁴⁾
UE von besonderem Interesse		
<i>Infektionen⁵⁾</i> UE, n (%) UE des CTCAE-Grades ≥ 3, n (%)	142 (93) vs. 140 (93) 128 (84) vs. 130 (86)	- ⁴⁾
<i>Blutungsereignisse⁵⁾</i> UE, n (%) UE des CTCAE-Grades ≥ 3, n (%)	114 (75) vs. 90 (60) 18 (12) vs. 13 (9)	- ⁴⁾
<i>Kardiale Ereignisse⁵⁾</i> UE, n (%) UE des CTCAE-Grades ≥ 3, n (%)	75 (49) vs. 72 (48) 24 (16) vs. 27 (18)	- ⁴⁾
Gastrointestinale Ereignisse	k. A. ⁶⁾	-

¹⁾ Es ist unklar, ob und falls ja, welche Adjustierungsfaktoren in der Berechnung berücksichtigt wurden.

²⁾ P-Wert basiert auf Log-Rank-Test stratifiziert nach Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung (Alter und AML-Typ).

³⁾ Basierend auf Sicherheitspopulation (N = 153; N = 151).

- ⁴⁾ Aufgrund der sich zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidenden Beobachtungszeit werden die berechneten Effektschätzer für binäre Zielgrößen (relative Risiken) als nicht adäquat angesehen und in der Nutzenbewertung nicht dargestellt.
- ⁵⁾ Gemäß Studienbericht handelt es sich dabei um UE, die der jeweiligen Kategorie zuzuordnen sind, ohne zwingendermaßen von der jeweiligen SOC umfasst zu sein.
- ⁶⁾ Im statistischem Analyseplan erfolgte ohne Angabe einer Operationalisierung die Festlegung von „Gastrointestinalen Ereignissen“ als UE von besonderem Interesse. Im Studienbericht und Herstellerdossier wurde keine Darstellung von „Gastrointestinalen Ereignissen“ identifiziert, die sich von der Darstellung der UE der SOC „Gastrointestinale Erkrankungen“ unterscheidet.

Abkürzungen: CPX-351: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; (S)UE: (Schwerwiegende/s) unerwünschte/s Ereignis/se

Referenzen

1. **Alberta Provincial Hematology Tumour Team.** Acute myeloid leukemia [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services (AHS); 2018. [Zugriff: 22.11.2018]. (Clinical Practice Guideline LYHE-006; Version 5). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-lyhe006-aml.pdf>.
2. **Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al.** The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20):2391-2405.
3. **Dohner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, et al.** Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424-447.
4. **European Medicines Agency (EMA).** Vyxeos: European public assessment report EMEA/H/C/004282/0000 [online]. 28.06.2018. London (GBR): EMA. [Zugriff: 16.11.2018]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/vyxeos-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. **Informationszentrum - Kompetenznetz Leukämie.** Akute myeloische Leukämie (AML) [online]. 13.12.2017. Weinheim (GER): Stiftung Leukämie; 2014. [Zugriff: 26.11.2018]. URL: <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/content/patienten/leukaemien/aml/>.
6. **Jazz Pharmaceuticals.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Liposomales Daunorubicin und Cytarabin (VYXEOS); Erwachsene mit neu diagnostizierter, therapiebedingter akuter myeloischer Leukämie (t-AML) oder AML mit myelodysplastischen Veränderungen (AML-MRC) [unveröffentlicht]. 2018.
7. **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: study CLTR0310-301; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.
8. **Lancet JE, Uy GL, Cortes JE, Newell LF, Lin TL, Ritchie EK, 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;36(26):2684-2692.
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Acute myeloid leukemia: Version 2.2014 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2014. [Zugriff: 22.11.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: <http://williams.medicine.wisc.edu/aml.pdf>.
10. **Robert-Koch-Institut (RKI).** Inzidenz und Prävalenz nach morphologischem Code; E-Mail an: HS Value & Dossier GmbH. 16.04.2018.
11. **Röllig C, Beelen DW, Braess J, Greil R, Niederwieser D, Passweg J, et al.** Akute Myeloische Leukämie (AML) [online]. Berlin (GER): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); 2018. [Zugriff: 26.11.2016]. (Onkopedia Leitlinien). URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/akute-myeloische-leukaemie-aml/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>.

12. **Schuh AC, Fletcher GG, Leber B, Sabloff M, Members of the Hematology Disease Site Group.** Systemic treatment of acute myeloid leukemia (AML) [online]. Toronto (CAN): Cancer Care Ontario; 2016. [Zugriff: 26.11.2018]. (Program in Evidence-based Care Guideline; Band 12-9). URL:
<https://archive.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=352600>.