



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bosutinib

Vom 22. November 2018

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss	15
6. Anhang	22
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	22
B. Bewertungsverfahren	27
1. Bewertungsgrundlagen	27
2. Bewertungsentscheidung	27
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2 Nutzenbewertung	27
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	27
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	27
2.2.4 Therapiekosten	27
A. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	28
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	29
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	33
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	35
5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH	35
5.2 Stellungnahme Prof. Andreas Hochhaus, PD Dr. Thomas Ernst	86

5.3	Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	94
5.4	Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH	100
5.5	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	104
5.6	Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	115
5.7	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH.....	136
5.8	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	146
5.9	Stellungnahme medac GmbH.....	167
B.	Anlagen	172
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	172
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	198

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 23. April 2018 hat Bosutinib (Bosulif®) die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten:

„Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).“

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 17. Mai 2018, d. h. innerhalb von vier Wochen nach der Unterrichtung des pharmazeutischen Unternehmers über die Genehmigung für ein neues Anwendungsgebiet, ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zum Wirkstoff Bosutinib mit dem neuen Anwendungsgebiet eingereicht.

Die Nutzenbewertung wurde am 3. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Bosutinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bosutinib (Bosulif®) gemäß Fachinformation

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) ist:

Imatinib *oder* Nilotinib *oder* Dasatinib

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Hydroxycarbamid weist eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit auf. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib, Imatinib und Nilotinib sind zugelassen zur Behandlung der neu diagnostizierten Ph⁺-CML in der chronischen Phase. Ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassen sind Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Therapie ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht angezeigt.
- zu 3. Es liegen keine Beschlüsse des G-BA zu Arzneimitteln oder nicht-medikamentösen Behandlungen im betreffenden Anwendungsgebiet vor.
- zu 4. In relevanten Leitlinien werden zur Erstlinienbehandlung der Ph⁺-CML in der chronischen Phase die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib und Nilotinib empfohlen. Der TKI soll dabei anhand des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ausgewählt werden. Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) wird nicht mehr zur der Erstlinientherapie der CML empfohlen. Hydroxycarbamid wird ausschließlich im Rahmen einer initialen oder palliativen zytoreduktiven Therapie eingesetzt. Somit kommen Hydroxycarbamid und Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Hinsichtlich des Stellenwerts der TKI untereinander geht aus systematischen Reviews hervor, dass Dasatinib und Nilotinib gegenüber Imatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens zeigen. Demgegenüber konnte jedoch kein konsistenter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in diesen Studien festgestellt werden. Insgesamt liegen keine Erkenntnisse vor, die einen hervorgehobenen Stellenwert eines dieser TKIs hinreichend belegen.

Somit stellen Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die genannten Therapieoptionen sind jeweils gleichermaßen geeignet als zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Erstlinientherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺-CML in der chronischen Phase.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bosutinib wie folgt bewertet:

Für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde. Es wurden je 268 Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert, von diesen wurde bei 246 Patienten im Bosutinib-Arm und bei 241 Patienten im Imatinib-Arm das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen. Für die

vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Patienten mit nachgewiesenem Philadelphia-Chromosom betrachtet. Im Mittel betrug das Alter dieser Population 51 Jahre. Zu Studienbeginn wiesen ca. 20 % der Patienten einen Sokal-Score für ein hohes Risiko auf und je ca. 40 % für ein geringes bzw. mittleres Risiko. Die Studie wird in 146 Zentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt. Als voraussichtliches Ende der seit Juli 2014 laufenden Studie ist Ende 2020 geplant, welches einer Beobachtungszeit des letzten Patienten von 5 Jahren entspricht. Für die vorliegende Bewertung wird der letzte von bislang 5 Datenschnitten herangezogen. Dieser wurde posthoc am 12. Juli 2017 auf Anforderung der EMA durchgeführt. Die Beobachtungszeit zu diesem Datenschnitt betrug mindestens 24 Monate. Zu diesem Datenschnitt hatten 29,7 % der Patienten im Bosutinib-Arm gegenüber 33,2 % der Patienten im Imatinib-Arm die Therapie abgebrochen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR) = 0,33 [0,09; 1,23], p-Wert 0,083). Bis zum vorliegenden Datenschnitt trat jedoch in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf (3 (1,2 %) vs. 9 (3,7 %)). Insgesamt werden die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als unreif bewertet.

Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib somit nicht belegt.

Morbidität

Übergang in die Blastenkrise

Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine separate Auswertung für den Endpunkt vor, sondern ausschließlich eine Auswertung zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“. Diese erfasst neben den Ereignissen zum Übergang in die Blastenkrise auch die Ereignisse zur Transformation in die akzelerierte Phase. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase jedoch kaum mit Symptomen einher. Zudem besteht Unklarheit darüber, ob die Transformation in die akzelerierte Phase valide erhoben werden kann. Laut Studienbericht traten insgesamt zehn Ereignisse auf, wobei die Transformation der CML in fünf Fällen als Artefakt eingestuft wurde.

Somit kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Aussagen zum Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ sind ebenfalls nicht möglich.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurde den Patienten in der BFORE-Studie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D vorgelegt. Für die Nutzenbewertung legte der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.

In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie² als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore

² Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5: 70.

als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Mittelwerte nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen.

Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.

Molekulares Ansprechen

Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).

Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.

In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

Insgesamt ist somit ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib für die Endpunktkategorie Morbidität nicht belegt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der vorliegenden Studie anhand des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialem Wohlbefinden (SWB) und emotionalem Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore, den FACT-G und den Trial Outcome Index (TOI) vor.

In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Anstatt der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden jedoch die Analysen auf Basis der MMRM herangezogen, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der MIDs zu begründen. Die MMRM-Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mittels FACT-Leu-Gesamtscore erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ergänzend werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen der Subskalen dargestellt, in denen ebenfalls einheitlich kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Bosutinib nicht belegt.

Nebenwirkungen

Insgesamt traten bei 98,0 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 96,3 % der Patienten im Imatinib-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.

Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib zeigte sich in den Ergebniszeitanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3 ; HR = 1,63 [1,28; 2,07], $p < 0,001$). Im Bosutinib-Arm traten bei 65,4 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 48,1 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf.

Im Detail zeigten sich bei den spezifischen UEs statistisch signifikante Nachteile von Bosutinib hinsichtlich der Endpunkte, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)“.

Weiterhin lagen statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten „Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Ausschlag“, „Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“ vor, allerdings auf Basis weniger Ereignisse.

Für die spezifischen UEs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ sowie „Ödem“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Bosutinib. Vor dem Hintergrund einer langen Therapiedauer haben diese spezifischen UEs einen besonderen Stellenwert für Patienten.

Bezüglich des Endpunktes Abbruch wegen UEs lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor (HR = 1,70 [1,06; 2,73], $p = 0,025$). Unter Therapie mit Bosutinib haben 19,5 % der Patienten und unter Therapie mit Imatinib 11,3 % der Patienten abgebrochen. Am häufigsten führten UE in der SOC „Untersuchungen“ zum Therapieabbruch. Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ betraf dies hauptsächlich die PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Die Gesamtzahl der Therapieabbrüche ist bei Imatinib allerdings höher als bei Bosutinib, was auf die erhöhte Abbruchrate aufgrund des Therapieversagens von Imatinib zurückzuführen ist.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor. Hinsichtlich der spezifischen UEs lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUEs) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Gesamtbewertung

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) liegen aus der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie BFORE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Imatinib) vor.

Die Daten zum Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten wird jedoch als zu kurz eingeschätzt, um im vorliegenden Anwendungsgebiet eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens vornehmen zu können. In der Endpunktkategorie Morbidität lässt sich anhand der vorliegenden Daten ebenfalls kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf.

Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) einen statistisch signifikanten Nachteil von Bosutinib. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von

Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor.

Die Nachteile bei den schweren unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 , insbesondere die Lebertoxizität, werden zwar als relevant, aber nicht als derart gravierend eingestuft, als dass in der Gesamtbewertung aller Endpunkte die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre.

In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA deshalb auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV fest, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.

2.1.4 Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses

Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Bosutinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.

Nach aktuellem Stand ist der Abschluss der Studie BFORE für Ende 2020 geplant, welches einer Beobachtungsdauer des letzten Patienten von 5 Jahren entspricht. Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Auswertungen des Datenschnitts vom 12. Juli 2017. Zu diesem Zeitpunkt war für jeden Patienten eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten erreicht worden, weshalb in dem vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere Daten zum Gesamtüberleben zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft werden.

Auflagen der Befristung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, aus der derzeit laufenden Studie BFORE vorgelegt werden.

Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juni 2021 wird als angemessen erachtet.

Gemäß § 3 Abs.1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Bosutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Bosutinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die Herleitung der Patientenzahl ist nachvollziehbar dargestellt.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif® (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bosutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Es werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Dasatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Imatinib	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Nilotinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungs- tage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungs- tag	Behand- lungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurch- schnitts- verbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bosutinib	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	365	365 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dasatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Imatinib	400 mg	400 mg	4 x 100 mg	365	1460 x 100 mg
Nilotinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1460 x 150 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungs- größe	Kosten (Apotheken- abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschrie- bener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bosutinib 400 mg	28 FTA	3.489,28 €	1,77 €	0,00 €	3.487,51 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dasatinib 100 mg	30 FTA	5.738,88 €	1,77 €	324,48 €	5.412,63 €
Imatinib 100 mg	60 FTA	62,40 €	1,77 €	2,44 €	58,19 €
Nilotinib 150 mg	392 HKP	13.189,48 €	1,77 €	749,98 €	12.437,73 €

Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen,

werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 29. September 2017, eingegangen am 29. September 2017, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Dezember 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 13. Dezember 2017 statt.

Am 18. Mai 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Nummer 2 VerFO, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bosutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 18. Mai 2018 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bosutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. September 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Oktober 2018 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. November 2018 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Dezember 2017	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

AG § 35a	2. Oktober 2018	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Oktober 2018	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Oktober 2018 31. Oktober 2018	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	22. November 2018	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase)

Vom 22. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.12.2018 B2), wie folgt zu ändern:

- 1. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2013 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Bosutinib

Beschluss vom: 22. November 2018
In Kraft getreten am: 22. November 2018
BAnz AT 17.12.2018 B2

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2018):

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Imatinib *oder* Nilotinib *oder* Dasatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Imatinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie BFORE: Bosutinib versus Imatinib³

Endpunkt	Bosutinib			Imatinib			Bosutinib vs. Imatinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>		Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Mortalität							
Gesamtüberleben	246	n. e. 3 (1,2)		241	n. e. 9 (3,7)		0,33 [0,09; 1,23] 0,083
Morbidität							
Molekulares Ansprechen							
MMR nach 12 Monaten ^b	246	- - 116 (47,2)		241	- - 89 (36,9)		OR = 1,55 [1,07; 2,23] 0,0197
Übergang in die Blastenkrise	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS ^b							
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	246	n.a. [n.a.; n.a.] 90 (36,6)		241	132,9 [132,1; n.a.] 87 (36,1)		1,01 [0,75; 1,36] 0,9705
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	246	n.a. [84,1; n.a.] 95 (38,6)		241	132,1 [108,1; n.a.] 94 (39,0)		1,02 [0,77; 1,36] 0,8995
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-Leu-Gesamtscore	k.A.	137,6 (22,1)	3,23 [0,50; 5,95]	k.A.	134,5 (25,0)	3,08 [0,28; 5,89]	0,15 [-3,57; 3,85] 0,939
körperliches Wohlbefinden (PWB)	k.A.	23,6 (4,3)	0,60 [0,05; 1,16]	k.A.	22,9 (5,3)	-0,04 [-0,62; 0,53]	0,64 [-0,11; 1,40] 0,094

³Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A18-33.

	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^d
soziales Wohlbefinden (SWB)	k.A.	22,7 (5,1)	-0,88 [-1,53; -0,22]	k.A.	22,1 (5,4)	-0,30 [-0,97; 0,38]	-0,58 [-1,47; 0,31] 0,203
emotionales Wohlbefinden (EWB)	k.A.	18,3 (4,4)	1,11 [0,63; 1,60]	k.A.	17,9 (4,4)	1,28 [0,77; 1,78]	-0,16 [-0,84; 0,51] 0,630
funktionelles Wohlbefinden (FWB)	k.A.	19,7 (6,0)	0,72 [-0,01; 1,44]	k.A.	19,7 (6,0)	0,75 [-0,00; 1,50]	-0,03 [-1,03; 0,97] 0,953
FACT-Leu	k.A.	53,7 (8,7)	1,69 [0,61; 2,77]	k.A.	52,6 (10,1)	1,13 [0,02; 2,25]	0,56 [-0,92; 2,03] 0,458
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert		
Nebenwirkungen							
UEs (ergänzend dargestellt)	246	k.A. 241 (98,0)	241	k.A. 232 (96,3)	-		
SUEs	246	n. e. [143,3; n. b.] 66 (26,8)	239	n. e. 47 (19,7)	1,36 [0,93; 1,97] 0,112		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	22,0 [12,1; 48,1] 161 (65,4)	239	120,1 [59,3; n. b.] 115 (48,1)	1,63 [1,28; 2,07] < 0,001		
Abbruch wegen UE	246	n. e. 48 (19,5)	239	n. e. 27 (11,3)	1,70 [1,06; 2,73] 0,025		
spezifische UEs							
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	1,0 [0,6; 1,4] 203 (82,5)	239	10,0 [5,7; 23,1] 152 (63,6)	1,99 [1,61; 2,47] < 0,001		
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 20 (8,1)	239	n. e. 2 (0,8)	9,99 [2,33; 42,75] < 0,001		

	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 64 (26,0)	239	n. e. 10 (4,2)	6,86 [3,52; 13,37] < 0,001
Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 25 (10,2)	239	n. e. 11 (4,6)	2,32 [1,14; 4,72] 0,017
Ödem	246	n. e. 33 (13,4)	239	n. e. 99 (41,4)	0,24 [0,16; 0,35] < 0,001
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	246	n. e. 83 (33,7)	239	17,3 [8,1; 48,1] 141 (59,0)	0,39 [0,30; 0,51] < 0,001
Ausschlag	246	n. e. 53 (21,5)	239	n. e. 31 (13,0)	1,79 [1,15; 2,79] 0,009
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 10 (4,2)	2,22 [1,05; 4,69] 0,032
Herz-erkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	k. A. 10 (4,1)	241	k. A. 2 (0,8)	RR: 4,90 [1,08; 22,12] 0,023 ^e

a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region
b: Angaben aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers.
c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.
d: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert bezüglich Sokal-Score und geografischer Region
e: Berechnung des IQWIG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode, nach Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)
Verwendete Abkürzungen:
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; HR: Hazard Ratio; k.A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n.a.: nicht zutreffend; n.b.: nicht berechenbar; n.e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 690 - 810 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif® (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bosutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	45.462,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dasatinib	65.853,67 €
Imatinib	1.415,96 €
Nilotinib	46.324,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Oktober 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2018 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2021 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Bosutinib
(neues Anwendungsgebiet:
neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
in der chronischen Phase)**

Vom 22. November 2018

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 22. November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 18. Oktober 2018 (BAnz AT 04.12.2018 B2), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib gemäß dem Beschluss vom 17. Oktober 2013 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Bosutinib

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2018):

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Imatinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Studie BFORE: Bosutinib versus Imatinib*

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Mortalität					
Gesamtüberleben	246	n. e. 3 (1,2)	241	n. e. 9 (3,7)	0,33 [0,09; 1,23] 0,083

* Daten, sofern nicht anders angegeben, aus der IQWiG-Dossierbewertung A18-33.



Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib		
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a		
Morbidität							
Molekulares Ansprechen							
MMR nach 12 Monaten ^b	246	– – 116 (47,2)	241	– – 89 (36,9)	OR = 1,55 [1,07; 2,23] 0,0197		
Übergang in die Blastenkrise	keine verwertbaren Daten						
Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS^b							
Verschlechterung um ≥ 10 Punkte	246	n. a. [n. a.; n. a.] 90 (36,6)	241	132,9 [132,1; n. a.] 87 (36,1)	1,01 [0,75; 1,36] 0,9705		
Verschlechterung um ≥ 7 Punkte	246	n. a. [84,1; n. a.] 95 (38,6)	241	132,1 [108,1; n. a.] 94 (39,0)	1,02 [0,77; 1,36] 0,8995		
	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	N ^c	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^d [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^e
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-Leu-Gesamtscore	k. A.	137,6 (22,1)	3,23 [0,50; 5,95]	k. A.	134,5 (25,0)	3,08 [0,28; 5,89]	0,15 [–3,57; 3,85] 0,939
körperliches Wohlbefinden (PWB)	k. A.	23,6 (4,3)	0,60 [0,05; 1,16]	k. A.	22,9 (5,3)	–0,04 [–0,62; 0,53]	0,64 [–0,11; 1,40] 0,094
soziales Wohlbefinden (SWB)	k. A.	22,7 (5,1)	–0,88 [–1,53; –0,22]	k. A.	22,1 (5,4)	–0,30 [–0,97; 0,38]	–0,58 [–1,47; 0,31] 0,203
emotionales Wohlbefinden (EWB)	k. A.	18,3 (4,4)	1,11 [0,63; 1,60]	k. A.	17,9 (4,4)	1,28 [0,77; 1,78]	–0,16 [–0,84; 0,51] 0,630
funktionelles Wohlbefinden (FWB)	k. A.	19,7 (6,0)	0,72 [–0,01; 1,44]	k. A.	19,7 (6,0)	0,75 [–0,00; 1,50]	–0,03 [–1,03; 0,97] 0,953
FACT-Leu	k. A.	53,7 (8,7)	1,69 [0,61; 2,77]	k. A.	52,6 (10,1)	1,13 [0,02; 2,25]	0,56 [–0,92; 2,03] 0,458
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert		
Nebenwirkungen							
UEs (ergänzend dargestellt)	246	k. A. 241 (98,0)	241	k. A. 232 (96,3)	–		
SUEs	246	n. e. [143,3; n. b.] 66 (26,8)	239	n. e. 47 (19,7)	1,36 [0,93; 1,97] 0,112		
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	22,0 [12,1; 48,1] 161 (65,4)	239	120,1 [59,3; n. b.] 115 (48,1)	1,63 [1,28; 2,07]; < 0,001		



	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Abbruch wegen UE	246	n. e. 48 (19,5)	239	n. e. 27 (11,3)	1,70 [1,06; 2,73] 0,025
spezifische UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	1,0 [0,6; 1,4] 203 (82,5)	239	10,0 [5,7; 23,1] 152 (63,6)	1,99 [1,61; 2,47] < 0,001
Diarrhö (CTCAE-Grad \geq 3)	246	n. e. 20 (8,1)	239	n. e. 2 (0,8)	9,99 [2,33; 42,75] < 0,001
Beeinträchtigung der Leber- funktion (CTCAE-Grad \geq 3)	246	n. e. 64 (26,0)	239	n. e. 10 (4,2)	6,86 [3,52; 13,37] < 0,001
Lipase erhöht (CTCAE-Grad \geq 3)	246	n. e. 25 (10,2)	239	n. e. 11 (4,6)	2,32 [1,14; 4,72] 0,017
Ödem	246	n. e. 33 (13,4)	239	n. e. 99 (41,4)	0,24 [0,16; 0,35] < 0,001
Skelettmuskulatur-, Binde- gewebs- und Knochen- erkrankungen	246	n. e. 83 (33,7)	239	17,3 [8,1; 48,1] 141 (59,0)	0,39 [0,30; 0,51] < 0,001
Ausschlag	246	n. e. 53 (21,5)	239	n. e. 31 (13,0)	1,79 [1,15; 2,79] 0,009
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad \geq 3)	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 10 (4,2)	2,22 [1,05; 4,69] 0,032
Herzkrankungen (CTCAE-Grad \geq 3)	246	k. A. 10 (4,1)	241	k. A. 2 (0,8)	RR: 4,90 [1,08; 22,12] 0,023 ^a

a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region

b: Angaben aus dem Dossier (Modul 4) des pharmazeutischen Unternehmers.

c: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

d: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert bezüglich Sokal-Score und geografischer Region

e: Berechnung des IQWiG von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode, nach Martín Andrés A. Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.)

Verwendete Abkürzungen:

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. a.: nicht zutreffend; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
ca. 690 bis 810 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif[®] (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. September 2018):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Bosutinib soll nur durch in der Therapie von Patienten mit chronisch myeloischer Leukämie erfahrene Fachärzte für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	45 462,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dasatinib	65 853,67 €
Imatinib	1 415,96 €
Nilotinib	46 324,20 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Oktober 2018)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 22. November 2018 in Kraft.
 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Juni 2021 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 22. November 2018

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Mai 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Bosutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. September 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

A. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte chronische myeloische Leukämie) vom 03.09.2018
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte chronische myeloische Leukämie)



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte chronische myeloische Leukämie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Bosutinib
- **Handelsname:** Bosulif®
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische myeloische Leukämie (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Pfizer Pharma GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.09.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.09.2018
- **Beschlussfassung:** Ende November 2018
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355)

- [Modul 1 \(630,7 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2438/2018-05-16_Modul1_Bosutinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2438/2018-05-16_Modul1_Bosutinib.pdf)
- [Modul 2 \(461,5 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2439/2018-05-16_Modul2_Bosutinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2439/2018-05-16_Modul2_Bosutinib.pdf)
- [Modul 3 \(1,0 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2440/2018-05-16_Modul3A_Bosutinib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2440/2018-05-16_Modul3A_Bosutinib.pdf)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/367/>

03.09.2018

- [Modul 4 \(6,9 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2441/2018-05-16_Modul4A_Bosutinib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(1,9 MB, PDF\)](#)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2443/2018-06-01_Informationen-zur-zVT_Bosutinib_D-355.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bosutinib (Bosulif®)

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+-CML) in der chronischen Phase (CP) ist:

Imatinib *oder* Nilotinib *oder* Dasatinib

Stand der Information: Dezember 2017

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs.3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.09.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1,1 MB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.09.2018
- Mündliche Anhörung: 09.10.2018
Bitte melden Sie sich bis zum 01.10.2018 [per E-Mail](#)
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#)

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/367/>

03.09.2018

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte chronische myeloische Leukämie) vom 01.06.2018

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.09.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>

(<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) . Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich

(nutzenbewertung35a@g-ba.de)

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Bosutinib%20-%202018-06-01-D-355>) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Bosutinib - 2018-06-01-D-355). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.10.2018 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.10.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende November 2018). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/68/>)
- [Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren nach § 35a SGB V begonnen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/383/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/367/>

03.09.2018

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.10. 2018 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA Wirkstoff Bosutinib

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
PFIZER PHARMA GmbH	24.09.2018
Prof. Andreas Hochhaus, PD Dr. Thomas Ernst Universitätsklinikum Jena, Deutsche CML-Studiengruppe	23.09.2018
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	24.09.2018
MSD SHARP & DOHME GMBH	24.09.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.09.2018
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer	24.09.2018
Novartis Pharma GmbH	24.09.2018
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	25.09.2018
medac GmbH	25.09.2018

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
PFIZER PHARMA GmbH						
Krüger, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Strunz, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Siebert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Leverkus, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Universitätsklinikum Jena, Deutsche CML-Studiengruppe						
Hochhaus, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Naumann, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Kastanja, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Dreher, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Wieczorek, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Kumpf, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer							
Ludwig, Hr. Prof. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	
Fetscher, Hr. PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	
Novartis Pharma GmbH							
Holder, Fr. Dr.	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	
Feuerbach, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie							
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	
medac GmbH							
Johannes, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	24. September 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif®)
Stellungnahme von	<i>PFIZER PHARMA GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bosutinib ist ein hochwirksamer und gut verträglicher Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der 2. Generation, der seit 2013 bereits für die Behandlung von Erwachsenen mit vorbehandelter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), für die keine weiteren Behandlungsoptionen verfügbar sind, zugelassen ist [1]. In Folge einer Zulassungserweiterung steht Bosutinib zudem nun auch für Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP zur Verfügung und ist somit erneut Gegenstand einer Nutzenbewertung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA).</p> <p>In 90-95 % der Fälle wird die CML in der CP diagnostiziert. Oft handelt es sich dabei um einen Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung, da bei 50 % der Patienten die CP asymptomatisch verläuft [2]. Bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung werden u. a. Fatigue, Abgeschlagenheit, Schwäche, Gewichtsverlust, Unwohlsein oder Übelkeit, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden infolge einer Anämie und/ oder Vergrößerung der Milz beobachtet [2]. Unbehandelt schreitet die CP nach einer medianen Dauer von 3-5 Jahren in die AP und von der AP nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die terminale BK fort. Die mediane Dauer vom Eintritt in die BK bis zum Tod beträgt unbehandelt 6-9 Monate [3].</p> <p>Die Einführung zielgerichteter TKI hat die Behandlung der CML insbesondere in der CP revolutioniert und – bei optimalem Ansprechen auf die Therapie – eine tödliche in eine für die Mehrzahl der Patienten chronische Erkrankung mit einer guten Langzeitprognose gewandelt. Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85-95 % zeigt die TKI-Therapie</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Es wird auf die Kommentierungen zu den spezifischen Aspekten verwiesen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>eine klare Überlegenheit gegenüber anderen Therapieverfahren. Heutzutage bilden TKI den Goldstandard der CML-Therapie. Ein Verweilen der Patienten in der CP bei optimalem Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [2, 4, 5].</p> <p>Die Therapiestrategie in der vorliegenden Indikation basiert auf der pathogenetischen Besonderheit der CML, bei der der Auslöser der Erkrankung identifiziert und eindeutig zuordenbar ist [3, 5]. Die molekular zielgerichtete Inhibition der leukämischen Stammzelle führt zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität, deren Bedeutung von allen aktiven Forschergruppen in Klinik und Wissenschaft betont [6-8] und dementsprechend auch in den Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften hervorgehoben wird [2, 4, 5]. Die Reduktion der Krankheitsaktivität bei CML-Patienten wird durch das hämatologische, das zytogenetische und das molekulare Ansprechen erfasst. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) spricht sich für die Verwendung des guten molekularen Ansprechens (MMR, Major Molecular Response) als primären Endpunkt für Überlegenheitsstudien in der CP der CML aus [9].</p> <p>Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen ist von hohem prognostischem Wert und gilt als therapeutischer Meilenstein – es handelt sich dabei um einen wichtigen prognostischen Faktor für das progressionsfreie Überleben (umfasst auch die Vermeidung der Transformation in die AP oder BK) und das Gesamtüberleben von CML-Patienten [2, 3, 5-7, 10-12]. Auch der G-BA hat in der Nutzenbewertung von Bosutinib bei TKI-vorbehandelten Patienten festgestellt, dass sich aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines zytogenetischen bzw. molekularen Ansprechens und dem</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK ableiten lässt [13]. Bei langanhaltender Wirkung stellt es außerdem die Voraussetzung für einen Absetzversuch der TKI-Therapie dar [2, 5-7, 10-12].</p> <p>Bosutinib hat in der vorliegenden Indikation in einer qualitativ hochwertigen randomisierten kontrollierten Studie (RCT) im direkten Vergleich mit Imatinib im Hinblick auf ein schnelles und tiefes Ansprechen eine höhere Effektivität gezeigt. Mit Bosutinib lag die Rate des guten molekularen Ansprechens nach 24 Monaten höher als mit Imatinib (MMR: 62% vs. 53%) und die mediane Zeit bis zum Erreichen eines guten bzw. eines tiefen molekularen Ansprechens war kürzer (MMR: 25 Wochen vs. 39 Wochen; MR4: 49 Wochen vs. 72 Wochen). Somit ermöglicht Bosutinib es den Patienten das im Anwendungsgebiet wichtigste Therapieziel häufiger und schneller zu erreichen. Des Weiteren musste die Behandlung mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib seltener aufgrund von Progressen bzw. einem Versagen der Therapie abgebrochen werden (5 % vs. 15 %, siehe Tabelle 4).</p> <p>Trotz des allgemein anerkannten bedeutenden Stellenwerts des Therapieansprechens als vorrangigem Therapieziel in der CML lässt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) alle Endpunkte, die das Ansprechen berücksichtigen, bei seiner Bewertung außer Acht. Anders als bei vielen anderen onkologischen Erkrankungen wird das Ansprechen in der CML nicht anhand bildgebender Verfahren sondern auf molekulargenetischer bzw. zytogenetischer Ebene bestimmt und spiegelt somit direkt die hämatologische Krankheitslast des Patienten wieder. Ein CML-Patient, der auf die Therapie anspricht, befindet sich in Remission. Das Erreichen einer Remission bildet die Grundlage für die langfristige Kontrolle der CML und das Überleben des Patienten.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Betrachtung des Endpunktes Gesamtüberleben zeigt sich bei dem vorliegenden Datenschnitt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der hohen Effektivität der TKI, die bei sehr vielen Patienten zu einer Lebenserwartung führen, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [2, 4, 5], können in der vorliegenden Indikation aussagekräftige Daten zum Gesamtüberleben allerdings auch erst nach einem sehr viel längerem als dem im Rahmen der Nutzenbewertung vorliegenden Studienzeitraum erwartet werden. Die Studie BFORE ist eine laufende Studie und die vorliegenden Daten umfassen eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten für alle in der Studie verbliebenen Patienten. Entsprechend waren die Daten zum Gesamtüberleben beim vorliegenden Datenschnitt noch nicht reif, so dass in diesem Fall keine belastbaren Aussagen zur Mortalität getroffen werden können. Zwar ist in den Ergebnissen ein tendenzieller Überlebensvorteil für die Patienten im Bosutinib-Arm im Vergleich zu den Patienten im Imatinib-Arm zu beobachten. Eine finale Bewertung des Endpunkts ist jedoch erst nach Abschluss der Studie im Jahr 2020 möglich.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung des Therapieansprechens durch das IQWiG und die unreifen Daten zum Gesamtüberleben führen in der Gesamtbetrachtung dazu, dass ein Ungleichgewicht in der Nutzenbewertung hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse entsteht. Bosutinib ist ein hoch wirksamer und gut verträglicher TKI, dessen differenziertes Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist. Die verfügbaren TKI hemmen neben den klassenspezifischen Zielstrukturen ein unterschiedlich großes Spektrum weiterer, für die Wirksamkeit weniger relevanter Kinasen, wodurch es zur Entstehung spezifischer Nebenwirkungsspektren kommt [3]. Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden [1, 14]. Gemäß Leitlinienempfehlung sollten bei der Auswahl des TKI das Therapieziel, das Alter, patientenindividuelle Komorbiditäten und das Sicherheitsprofil der Substanzen berücksichtigt werden [2]. Bosutinib erweitert das Spektrum der verfügbaren TKI um eine hoch wirksame Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil, die sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lässt, und hilft so, den nach wie vor bestehenden therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapeutika zu decken.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 48	<p>Bewertbarkeit der Mortalität sowie der langfristigen Morbiditätseindpunkte</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU sieht die Daten für die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase als „unreif“ an, weshalb auf ihrer Grundlage noch keine Zusatznutzenaussagen getroffen werden könnten. Diese Einschätzung wird nicht geteilt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die BFORE ist eine laufende Studie. Die Daten zur Mortalität sowie zu den langfristigen Mortalitätseindpunkten sind bei dem vorliegenden Datenschnitt noch nicht abschließend bewertbar.</p> <p>Das IQWiG widerspricht dieser Aussage zwar, macht jedoch keine Angaben dazu, wie es zu der Einschätzung kommt, dass die Daten für die genannten Endpunkte bereits als reif betrachtet werden können.</p> <p>Aufgrund der Effektivität der TKI in der vorliegenden Indikation können sehr viele Patienten eine Lebenserwartung erreichen, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [2, 4, 5]. Insbesondere neu diagnostizierte Patienten in der CP können bei adäquater</p>	<p>Mortalität</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR) = 0,33 [0,09; 1,23], p-Wert 0,083). Bis zum vorliegenden Datenschnitt trat jedoch in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf (3 (1,2 %) vs. 9 (3,7 %)). Insgesamt werden die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als unreif bewertet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib somit nicht belegt.</p> <p>Die Befristung der Geltungsdauer des Beschlusses zur Nutzenbewertung von Bosutinib findet ihre Rechtsgrundlage in § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V. Danach kann der G-BA die Geltung des Beschlusses über die Nutzenbewertung eines Arzneimittels befristen. Vorliegend ist die Befristung durch mit dem Sinn und Zweck der Nutzenbewertung nach § 35a Absatz 1 SGB V in Einklang stehende sachliche Gründe gerechtfertigt.</p> <p>Nach aktuellem Stand ist der Abschluss der Studie BFORE für Ende 2020 geplant, welches einer Beobachtungsdauer des letzten</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapie in der Erstlinie über mehrere Jahre stabil bleiben. Somit ist – insbesondere zur Beurteilung von Mortalitätseffekten – eine entsprechend lange Beobachtungsdauer erforderlich, welche der vorliegende Datenschnitt der Studie BFORE noch nicht enthält. Insgesamt ist die Studie BFORE auf eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren pro Patient angelegt. Das im Analyseplan präspezifizierte Vorgehen sieht die Durchführung von statistischen Signifikanztests für die sekundären Endpunkte Gesamtüberleben und ereignisfreies Überleben erst am Ende der Studiendauer vor [15]. Bei dem betrachteten Datenschnitt stand erst eine Beobachtungsdauer über 24 Monate für alle Patienten zur Verfügung.</p> <p>Dementsprechend liegen in Bezug auf das Gesamtüberleben noch keine aussagekräftigen Ergebnisse vor. Bei dem vorliegenden Datenschnitt zeigte sich zwar ein tendenzieller Überlebensvorteil für Patienten im Bosutinib-Arm gegenüber Patienten im Imatinib-Arm (HR [95 %-KI]: 0,33 [0,09; 1,23]; siehe Abbildung 1). Die Anzahl der Ereignisse ist jedoch zu gering, um bereits verlässliche Aussagen zu treffen: Insgesamt verstarben 12 Patienten, davon 3 Patienten (1 %) im Bosutinib-Arm und 9 Patienten (4 %) im Imatinib-Arm. Dieses Ergebnis, das einer 67-prozentigen Reduktion des Mortalitätsrisikos entspricht, führt aufgrund der geringen Eventzahlen allerdings zu breiten Konfidenzintervallen und keiner statistischen Signifikanz ($p=0,0828$). Dies zeigt sich auch anhand der statistischen Power, welche sich für den vorliegenden Datenschnitt mit der entsprechenden Eventzahl und dem dazugehörigen Hazard Ratio (HR), auf 41,49% beläuft. Um eine höhere Power bei gleichem HR zu</p>	<p>Patienten von 5 Jahren entspricht. Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Auswertungen des Datenschnitts vom 12. Juli 2017. Zu diesem Zeitpunkt war für jeden Patienten eine Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monaten erreicht worden, weshalb in dem vorliegenden Anwendungsgebiet insbesondere Daten zum Gesamtüberleben zu diesem Beobachtungszeitpunkt noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft werden.</p> <p>Auflagen der Befristung:</p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, aus der derzeit laufenden Studie BFORE vorgelegt werden.</p> <p>Eine Befristung des Beschlusses bis zum 1. Juni 2021 wird als angemessen erachtet.</p> <p>Gemäß § 3 Abs.1 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Bosutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel, § 8 Nr. 5 VerfO). Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Bosutinib aus anderen Gründen (vgl. 5. Kapitel § 1 Abs. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt. Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erreichen, müssten für eine Power von 50% mindestens 16 Events vorliegen, für eine Power von 80% sogar 31 Events. Dies ist beim Verlauf der CML in der Erstlinie zu einem so frühen Zeitpunkt nicht realistisch, sodass an dieser Stelle eine Aussage auf der derzeitigen Daten nicht belastbar ist.</p> <p>Somit kann auf der vorliegenden Basis keine verlässliche Zusatznutzenaussage zur Mortalität getroffen werden. Entsprechendes gilt auch für die langfristigen Morbiditätsendpunkte ereignisfreies Überleben und Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Eine vollständige Abwägung aller Zusatznutzenaspekte zum jetzigen Zeitpunkt ist noch nicht möglich. Um verlässliche Nutzenaussagen zur Mortalität sowie zu den langfristigen Mortalitätsendpunkten treffen zu können, muss das geplante Studienende abgewartet werden.</p>	<p>nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung nicht ausreichend ist.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Plot für den Endpunkt Gesamtüberleben (mITT-Population)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41	<p>Patientenrelevanz des molekularen Ansprechens</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Im Einklang mit diesen beiden Messmethoden beruht die Begründung des pU zum Einschluss des Ansprechens auf die Therapie vorwiegend auf dessen Wert als prädiktiver Faktor für andere womöglich später auftretende patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben und nicht auf dem Nachweis ihrer Patientenrelevanz. Insofern nimmt der Endpunkt Ansprechen auf die Therapie in der Argumentation des pU die Rolle eines Surrogatendpunkts ein, obwohl er angibt, keine Surrogatendpunkte eingeschlossen zu haben. Daher wurden die vom pU zitierten Quellen [7,8,12-20] auf ihre Argumente hinsichtlich einer Verwertbarkeit für eine Surrogatvalidierung durchgesehen. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [21]. Keine der vom pU zitierten Quellen zeigt, dass das Ansprechen auf die Therapie bei der Behandlung der neu diagnostizierten Ph+ CML in der chronischen Phase als valider Surrogatendpunkt erachtet werden könnte. In Anbetracht dieser Sachlage wird das Therapieansprechen weder als patientenrelevanter Endpunkt noch als validierter Surrogatendpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen.“</i></p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>
S. 49	<p><i>„Das Therapieansprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung weder als patientenrelevanter Endpunkt noch als validierter</i></p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Surrogatendpunkt angesehen (zur Auswahl der Endpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Anwendungsgebiet der CML ist das Ansprechen ein patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>Bei der CML in der CP handelt es sich um eine Erkrankung, die oft als Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung diagnostiziert wird, da sie häufig symptomfrei (bei 50 % der Patienten) verläuft oder durch unspezifische Symptome gekennzeichnet ist. Auch die Verbesserung bzw. Verschlechterung der hämatologischen Krankheitslast ist somit für viele Patienten nicht unmittelbar spürbar, aber dennoch von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf und die Prognose des Patienten. Bei den Patienten, die bei Diagnosestellung Symptome aufweisen, wird durch die Behandlung bzw. das Ansprechen auf die Therapie eine Linderung erreicht (z. B. bei Oberbauchbeschwerden infolge einer Vergrößerung der Milz) [2].</p> <p>Der therapeutische Stellenwert des Ansprechens und die Therapiestrategie in der vorliegenden Indikation basiert auf der pathogenetischen Besonderheit der CML, bei der der Auslöser der Erkrankung identifiziert und eindeutig zuordenbar ist: Die CML ist eine klonale, myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle [3, 5]. Erfasst wird das Ansprechen bei CML-Patienten unter einer Therapie mit einem TKI sowohl auf hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Ebene. Das Ansprechen auf die Therapie bedeutet für den Patienten eine</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission und geht direkt mit einer Reduktion der Krankheitslast einher. Während das kurzfristige Ziel der Therapie ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR, Complete Hematologic Response) ist, d. h. eine Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße, wodurch für den Patienten fühlbare Verbesserungen erzielt werden, steht mittelfristig die Tiefe des Ansprechens auf zytogenetischer und molekularer Ebene im Vordergrund [3]. In den ersten zwei Jahren der Therapie ist das Erreichen eines guten molekularen Ansprechens (MMR) das Hauptziel, da dieses mit sehr hohen Raten des progressionsfreien Überlebens assoziiert ist, worin auch die Vermeidung der Transformation in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise umfasst ist [16]. Langfristig ist eine möglichst uneingeschränkte Lebenserwartung durch bestmögliche Kontrolle der Erkrankung in tiefer molekularer Remission und hierdurch Verhinderung des Übergangs aus der CP in die AP oder BK bei gleichzeitig guter Therapieverträglichkeit anzustreben [3]. Die tiefe molekulare Remission scheint sich mit anhaltender Dauer der Therapie bei immer mehr Patienten einzustellen [16].</p> <p>Die Bedeutung des Ansprechens bzw. der Reduktion der Krankheitsaktivität wird von aktiven Forschergruppen wie beispielsweise von der deutschen CML-Studiengruppe betont [6-8] und wird dementsprechend in den Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften hervorgehoben. In diesen finden sich spezifische Angaben dazu, wie und in welchen Zeitabständen das jeweilige Ansprechen auf die Therapie zu beurteilen ist, des Weiteren wie im Falle eines Versagens vorzugehen ist [2, 4, 5]. In den</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>europäischen Leitlinien wird abhängig vom Ausmaß und Zeitpunkt des Ansprechens zwischen einem optimalen und suboptimalen Ansprechen sowie einem Therapieversagen in der Erstlinie differenziert [2, 4]. Die Therapieentscheidung wird über das Ansprechen getroffen.</p> <p>Neben der Reduktion der Krankheitsaktivität handelt es sich beim Ansprechen um einen wichtigen prognostischen Faktor für das progressionsfreie Überleben und Gesamtüberleben von CML-Patienten [2, 4, 5]. Die Qualität des Ansprechens auf die TKI-Therapie (optimal vs. suboptimal) wird hauptsächlich über die Tiefe des molekularen Ansprechens definiert [4]. Auch die EMA spricht sich für die Verwendung des guten molekularen Ansprechens (MMR) als primären Endpunkt für Überlegenheitsstudien in der CP der CML aus [9]. In der Zulassungsstudie ENESTnd zu Nilotinib wurde ebenfalls das MMR als primärer Endpunkt betrachtet und in der Zulassungsstudie DASISION zu Dasatinib das komplette zytogenetische Ansprechen (CCyR) [17, 18]. Ein optimales Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Für den Patienten bedeutet dies, dass er die Therapie weiterführen kann und nicht umstellen muss. Aufgrund der Effektivität der verfügbaren TKI kann bei sehr vielen Patienten eine Lebenserwartung erreicht werden, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist [2, 4, 5]. Ein suboptimales Ansprechen ist mit der Notwendigkeit engmaschiger Verlaufskontrollen und sensitiver Testverfahren (Polymerase-</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kettenreaktion [PCR, Polymerase Chain Reaction]) und ggf. einer Therapieumstellung verbunden; ein Therapieversagen bedingt die Umstellung auf eine andere Therapie. In Konsistenz hierzu finden sich auch in der deutschen Leitlinie der DGHO entsprechende Kriterien für unzureichendes Ansprechen und das Vorliegen einer Resistenz auf die Therapie mit einem TKI [5].</p> <p>Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen (MR⁴ und MR^{4,5})[§] ist von hohem prognostischem Wert und gilt als therapeutischer Meilenstein – es handelt sich dabei um einen wichtigen prognostischen Faktor für das progressionsfreie Überleben (umfasst auch die Vermeidung der Transformation in die AP oder BK) und das Gesamtüberleben von CML-Patienten [2, 3, 5-7, 10-12]. Die Chancen für ein tiefes molekulares Ansprechen und damit der Möglichkeit die Therapie abzusetzen steigen, je früher ein MMR auftritt. Ein Absetzen der TKI-Therapie sollte frühestens nach 5 Jahren erwogen werden und ist an ein optimales Ansprechen geknüpft [2]. Dieses Therapieziel der Therapie-freien Remission (TFR), bei der auch nach einem Absetzen der TKI-Therapie das molekulare Ansprechen erhalten bleibt, rückt zunehmend in den Fokus der Therapie der CML und die Basis hierfür – das tiefe molekulare Ansprechen – wird entsprechend zunehmend im Rahmen der Krankheitskontrolle angestrebt [3, 5, 16, 19]. In der Studie EURO-SKI konnte für Patienten, die in der CP-Erstlinie ein optimales Ansprechen unter Imatinib erreichten und die Therapie in der Folge absetzten, gezeigt werden, dass eine</p>	

[§] MR⁴ bzw. MR^{4,5} entspricht einem Anteil an *BCR-ABL*-Transkripten von ≤ 0,01 % bzw. ≤ 0,0032 % jeweils bezogen auf den internationalen Standard.

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiedauer von $\geq 5,8$ Jahren und das Vorliegen eines tiefen, langanhaltenden MR⁴ ($\geq 3,1$ Jahre) vor dem Absetzen die Chance auf ein rezidivfreies Überleben 6 Monate nach dem Absetzen signifikant erhöhte [10]. Ähnliche Ergebnisse liegen auch für Studien vor, in denen Patienten, die in der CP-Erstlinie mit Nilotinib oder Dasatinib behandelt wurden, die TKI-Therapie absetzten [11, 12].</p> <p>In der Studie BFORE wurden neben dem MMR auch das MR⁴ und MR^{4,5} erhoben, die, wie zuvor beschrieben, für ein tiefes molekulares Ansprechen auf die Therapie stehen [5]. Die Tiefe des Ansprechens stellt ein wichtiges klinisches Therapieziel für CML-Patienten dar; Patienten, die ein tiefes molekulares Ansprechen erreichen, weisen ein längeres progressionsfreies Überleben (umfasst auch die Vermeidung der Transformation in die AP oder BK) und Gesamtüberleben auf [20].</p> <p>Das Ausmaß des zytogenetischen und des molekularen Ansprechens erlaubt in der Erstlinienbehandlung bereits nach 3 oder 6 Monaten Hinweise auf das Gesamtüberleben, Krankheitsprogression und einen etwaigen Therapiewechsel:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hanfstein et al. (2012) konnten zeigen, dass BCR-ABL-Transkripte $> 10\%$ bei 3 Monaten mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 87 % verknüpft sind und einen frühen Therapiewechsel nahelegen, während BCR-ABL-Transkripte $\leq 1\%$ auf ein günstiges 5-Jahres-Gesamtüberleben von 97 % hinweisen (jeweils nach Anpassung der Ergebnisse an den internationalen Standard [IS]). Patienten mit $> 35\%$ 	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ph+ Metaphasen hatten ein signifikant geringeres 5-Jahres-Gesamtüberleben (87 %) als Patienten mit ≤ 35 % Ph+ Metaphasen (95 %; $p=0,036$) [6].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Marin et al. (2012) beschreiben, dass Patienten mit einem BCR-ABL-Transkriptlevel von $> 9,84$ % zu Monat 3 eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit des 8-Jahres-Gesamtüberlebens haben als Patienten mit einem BCR-ABL-Transkriptlevel von $\leq 9,84$ % (56,9 % vs. 93,3 %, $p < 0,001$). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich zu Monat 6 (BCR-ABL-Transkriptlevel von $> 1,67$ % oder $\leq 1,67$ %) und Monat 12 (BCR-ABL-Transkriptlevel von $> 0,53$ % oder $\leq 0,53$ %): 74,7% versus 93,7% ($p < 0,001$) und 74,7% versus 95,4% ($p < 0,001$) [7]. • In einer Studie, die Dasatinib mit Imatinib verglich, zeigte sich für Patienten, die nach 3 Monaten einen BCR-ABL-Spiegel ≤ 10 % gegenüber > 10 % erreichten, auch nach 5 Jahren Beobachtungszeit ein verbessertes Gesamtüberleben, sowohl unter Dasatinib (5-Jahres-Gesamtüberleben: 94 % vs. 81 %, $p=0,0028$) als auch Imatinib (5-Jahres-Gesamtüberleben: 95 % vs. 81 %, $p=0,0003$) [21]. • Bee et al. konnten in einer retrospektiven Studie zeigen, dass das 10-Jahres-Überleben bei Patienten, die ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR, Complete Cytogenetic Response) zu oder vor Monat 12 erreichten, bei 100 % lag, im Gegensatz zu 95,8 % bei Erreichen eines CCyR nach Monat 12 in der Vergleichsgruppe ($p=0,637$). Ebenso verhielt es sich bei Patienten im Hinblick auf das Erreichen eines MMR zu oder vor 	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Monat 18 im Vergleich zum Erreichen eines MMR nach Monat 18 (100,0 % vs. 97,8 %, p=0,190). Beim Vergleich der Patienten mit einem BCR-ABL-Spiegel ≤ 10 % gegenüber > 10 % zu Monat 6 zeigte sich ebenfalls ein verbessertes 10-Jahres-Überleben (100,0 % vs. 88,9 %, p=0,041) [22].</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß den Ergebnissen von Hughes et al. (2010) hatten Patienten mit einer BCR-ABL-mRNA-Last von > 10 % zu Monat 6 und > 1 % zu Monat 12 ein geringeres ereignisfreies Überleben und ein höheres Risiko für eine Progression in die AP/ BK als Patienten mit einer geringeren BCR-ABL-mRNA-Last [23]. • Jabbour et al. (2013) berichten, dass das gute zytogenetische Ansprechen (MCyR, Major Cytogenetic Response) zu frühen Zeitpunkten bei Patienten in der Studie DASISION jeweils einen signifikanten Prädiktor für das Gesamtüberleben darstellte. Während sich das 3-Jahres-Gesamtüberleben unter Dasatinib bzw. Imatinib bei Patienten mit gutem zytogenetischen Ansprechen nach 3 Monaten auf 96 % bzw. 94 % belief, betrug es bei Patienten ohne gutes zytogenetisches Ansprechen nach drei Monaten 84 % bzw. 93 %. Auch in Bezug auf MCyR nach 6 Monaten und das komplette zytogenetische Ansprechen (CCyR) nach 12 Monaten konnte ein entsprechender Zusammenhang festgestellt werden [24]. • Aus den 10-Jahres-Follow-up-Daten der Studie IRIS zur Imatinib-Erstlinientherapie geht hervor, dass das geschätzte 10-Jahres-Gesamtüberleben der Patienten, die nach 18 Monaten ein MMR erreichten, bei 93,0 % lag, wohingegen es bei den Patienten, die 	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nach 18 Monaten kein MMR zeigten, signifikant geringer war (85,6 %). Darüber hinaus ergibt sich, wenn nur die CML-bedingte Mortalität betrachtet wird, bei den Patienten mit MMR nach 18 Monaten sogar ein 10-Jahres-Überleben von 100 % und somit ebenfalls ein signifikanter Unterschied zu den Patienten ohne MMR nach 18 Monaten (90,5 %) [25].</p> <p>All diese Untersuchungen zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt als auch der Tiefe des Ansprechens, v. a. im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Auch der G-BA bestätigte im Rahmen der bereits erfolgten Bewertung von Bosutinib bei TKI-vorbehandelten Patienten, dass sich aus der Literatur ein Zusammenhang zwischen dem Erreichen eines zytogenetischen bzw. molekularen Ansprechens und dem Gesamtüberleben sowie der Progression in die AP und BK ableiten lässt und hat das Ansprechen in der Nutzenbewertung als Endpunkt berücksichtigt [13].</p> <p>Unter Bosutinib-Behandlung erreichten die Patienten in der Studie BFORE signifikant schneller ein MMR, ein MR⁴ und ein CCyR als unter Imatinib-Behandlung. Des Weiteren war der Anteil an Patienten, die nach 24 Monaten ein MMR erreichten, im Bosutinib-Arm signifikant höher als im Imatinib-Arm (62 % vs. 53%) und es kam unter Bosutinib seltener zu einem Abbruch der Therapie aufgrund von Progression bzw. Therapieversagen (siehe Tabelle 4).</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt Ansprechen ist in der CML ein patientenrelevanter Endpunkt und entsprechend bei der Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib zu berücksichtigen.</p>	
S. 41	<p>Transformation in die akzelerierte Phase (AP) oder Blastenkrise (BK)</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU schließt den Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (akzelerierte Phase oder Blastenkrise) ein, stellt aber die Ergebnisse nicht separat für jede der beiden Komponenten dar. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da nur der Übergang in die Blastenkrise als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die präsentierte Auswertung der Zeit bis zum Übergang in die AP/BK entspricht der Analyse, welche bereits im CSR präsentiert wurde, sodass hier eine Konsistenz zu den Zulassungsunterlagen gewährleistet wurde.</p> <p>Aus Sicht von Pfizer ist neben dem Übergang in die BK auch der Übergang in die AP relevant für den Patienten. Das Eintreten in die AP geht zwangsläufig mit dem Verlust des molekularen und zytogenetischen Ansprechens einher und ist als Therapieversagen zu betrachten. Zudem kann es vermehrt zu Symptomen wie Müdigkeit,</p>	<p><i>Übergang in die Blastenkrise</i></p> <p>Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine separate Auswertung für den Endpunkt vor, sondern ausschließlich eine Auswertung zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“. Diese erfasst neben den Ereignissen zum Übergang in die Blastenkrise auch die Ereignisse zur Transformation in die akzelerierte Phase. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase jedoch kaum mit Symptomen einher. Zudem besteht Unklarheit darüber, ob die Transformation in die akzelerierte Phase valide erhoben werden kann. Laut Studienbericht traten insgesamt zehn Ereignisse auf, wobei die Transformation der CML in fünf Fällen als Artefakt eingestuft wurde.</p> <p>Somit kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Aussagen zum Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ sind ebenfalls nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Fieber und Gewichts-/ Appetitverlust, aber auch zum Auftreten einer progredienten Splenomegalie kommen [2, 3, 5]. Unbehandelt geht die Erkrankung innerhalb weniger Monate von der AP in die terminale BK über [3]. Der G-BA stellte im Rahmen der bereits erfolgten Bewertung von Bosutinib fest, dass die Transformation in die AP/ BK als patientenrelevant zu betrachten ist und dass die Vermeidung der Transformation ein bedeutendes Therapieziel darstellt, da die AP oder BK im Vergleich zur chronischen Phase der CML mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens einhergeht sowie schwereren Krankheitssymptomen [26].</p> <p>Bei dem vorliegenden Datenschnitt der Studie BFORE zeigte sich bei der Zeit bis zur Transformation kein Unterschied zwischen den Studienarmen (HR [95 %-KI]: 0,84 [0,29; 2,45]).</p> <p>Wie von Pfizer dargelegt, sind die zugrundeliegenden Daten jedoch noch als unreif zu betrachten. Bis zu dem vorliegenden Datenschnitt traten zu wenige Ereignisse auf: Insgesamt zeigten nur 13 Patienten eine Transformation in die AP oder BK (6/246 unter Bosutinib, 7/241 unter Imatinib).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase, sowohl in die AP als auch in die BK, stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar.</p> <p>Aufgrund der niedrigen Ereigniszahl weisen die Ergebnisse jedoch bislang keine Aussagekraft auf. Für eine abschließende Beurteilung muss das geplante Studienende abgewartet werden.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4	<p>Nebenwirkungen von Bosutinib</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Nebenwirkungen – schwere UEs (...)“</p> <p><i>Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. (...)</i>“</p> <p>„Nebenwirkungen – spezifische UEs (...)“</p> <p><i>Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3), Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3), Ausschlag, Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) und Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung einen Nachteil von Bosutinib für die gesamte Gruppe (Gesamtrate) der schweren UE sowie bei insgesamt sieben spezifischen Gruppen von UE fest. Dies entspricht den im Dossier vorgelegten Analysen und ist sachgerecht.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Insgesamt traten bei 98,0 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 96,3 % der Patienten im Imatinib-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib zeigte sich in den Ergebniszeitanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3; HR = 1,63 [1,28; 2,07], p < 0,001). Im Bosutinib-Arm traten bei 65,4 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 48,1 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf.</p> <p>Im Detail zeigten sich bei den spezifischen UEs statistisch signifikante Nachteile von Bosutinib hinsichtlich der Endpunkte, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)“.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Pfizer möchte jedoch darauf hinweisen, dass diese Betrachtungsweise – aufgrund von Überschneidungen zwischen den Gruppen – eine Mehrfachzählung von Ereignissen umfasst. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass die betrachteten UE überwiegend reversibel waren und nur in seltenen Fällen zu Therapieabbrüchen führten. Insgesamt stimmen die in der Studie BFORE beobachteten UE, insbesondere die hepatischen und die gastrointestinalen Ereignisse, mit dem bereits bekannten Nebenwirkungsprofil von Bosutinib überein, das in der Fach- und Gebrauchsinformation beschrieben ist und durch geeignete Überwachungsmaßnahmen und eine unterstützende Behandlung gut kontrolliert und behandelt werden kann.</p> <p>Abbildung 2 zeigt die Überschneidungen zwischen den Gruppen der UE, bei denen durch das IQWiG ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib festgestellt wurde. Zu beachten ist, dass die schweren Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) aus den Gruppen „Beeinträchtigung der Leberfunktion“ (UE von besonderem Interesse), „Herzerkrankungen“ (SOC), „Diarrhö“ (PT), „Thrombozytopenie“ (PT) und „Lipase erhöht“ (PT) bereits in der Gesamtrate der schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) enthalten sind. Zudem bildet die schwere Diarrhö (PT) eine Teilmenge der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC). Somit werden dieselben Ereignisse innerhalb von mehreren Gruppen berücksichtigt.</p>	<p>Weiterhin lagen statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten „Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Ausschlag“, „Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“ vor, allerdings auf Basis weniger Ereignisse.</p> <p>Für die spezifischen UEs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sowie „Ödem“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Bosutinib. Vor dem Hintergrund einer langen Therapiedauer haben diese spezifischen UEs einen besonderen Stellenwert für Patienten.</p> <p>Bezüglich des Endpunktes Abbruch wegen UEs lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor (HR = 1,70 [1,06; 2,73], p = 0,025). Unter Therapie mit Bosutinib haben 19,5 % der Patienten und unter Therapie mit Imatinib 11,3 % der Patienten abgebrochen. Am häufigsten führten UE in der SOC „Untersuchungen“ zum Therapieabbruch. Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ betraf dies hauptsächlich die PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Die Gesamtzahl der Therapieabbrüche ist bei Imatinib allerdings höher als bei Bosutinib, was auf die erhöhte Abbruchrate aufgrund des Therapieversagens von Imatinib zurückzuführen ist.</p> <p>In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor. Hinsichtlich der spezifischen UEs lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUEs) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	

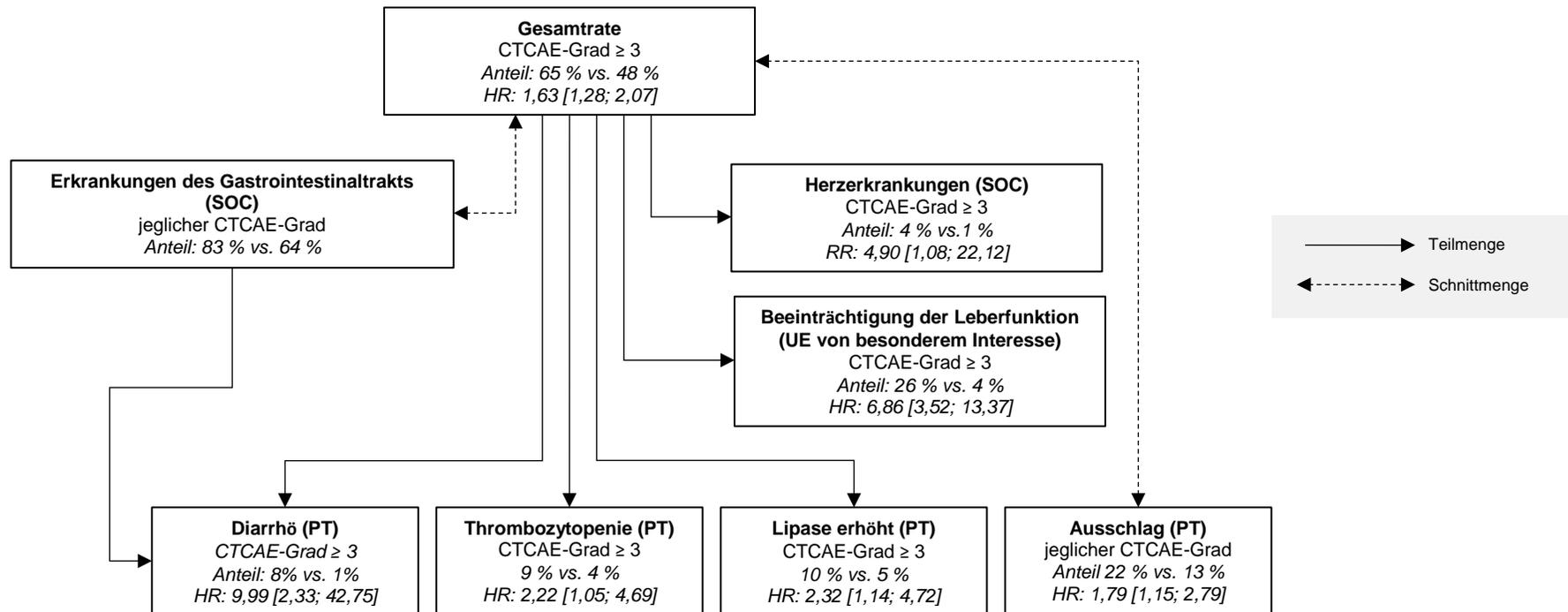


Abbildung 2: Übersicht aller UE, bei denen durch das IQWiG ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib festgestellt wurde (mITT-Population)

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Betrachtet man die gesamte Gruppe der schweren UE unter Ausschluss der spezifischen UE-Gruppen, für die bereits separat ein Nachteil abgeleitet wird, zeigt sich dagegen für Bosutinib gegenüber Imatinib kein nachteiliges Ergebnis bei der Gesamtrate (Anteil: 39 % vs. 41 %, HR [95 %-KI]: 0,94 [0,71; 1,25], p=0,680). Eine entsprechende Analyse ist beigefügt [27]. Dies zeigt, dass der Nachteil von Bosutinib bei der Gesamtrate der schweren UE allein durch die bereits berücksichtigten spezifischen Ereignisse bedingt ist.</p> <p>Tabelle 1 zeigt für jede spezifische Gruppe von UE, für die ein Vor- oder ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib festgestellt wurde, jeweils die Inzidenz der zum Therapieabbruch führenden Ereignisse innerhalb der Gruppe. Mit Ausnahme der Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE von besonderem Interesse) führten die spezifischen UE, bei denen Bosutinib gegenüber Imatinib einen Nachteil aufweist, nur in seltenen Fällen zum Therapieabbruch und zwischen den Studienarmen sind keine Unterschiede bzgl. der Häufigkeit dieser Therapieabbrüche zu erkennen. Im Imatinib-Arm bedingten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Ausschlag minimal häufiger einen Therapieabbruch, im Bosutinib-Arm dagegen schwere Diarrhö und schwere Erhöhung der Lipase. Bei schwerer Thrombozytopenie besteht kein Unterschied zwischen den Studienarmen.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																													
	<p>Tabelle 1: Inzidenz zum Therapieabbruch führender Ereignisse innerhalb der spezifischen Gruppen von UE (mITT-Population)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>UE-Gruppe</th> <th>Bosutinib (N=246)</th> <th>Imatinib (N=241)</th> <th>RR [95 %-KI]</th> <th>p- Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Zum Therapieabbruch führende Ereignisse, innerhalb der Gruppen von UE, bei denen ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib vorliegt</td> </tr> <tr> <td>UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td>12 (4,9)</td> <td>1 (0,4)</td> <td>11,76 [1,54; 89,71]</td> <td>0,02</td> </tr> <tr> <td>SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</td> <td>4 (1,6)</td> <td>5 (2,1)</td> <td>0,78 [0,21; 2,88]</td> <td>0,71</td> </tr> <tr> <td>PT: Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td>2 (0,8)</td> <td>0</td> <td>4,90 [0,24; 101,51]</td> <td>0,30</td> </tr> <tr> <td>SOC: Herzerkrankungen</td> <td>3 (1,2)</td> <td>0</td> <td>6,86 [0,36; 132,07]</td> <td>0,20</td> </tr> <tr> <td>PT: Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td>2 (0,8)</td> <td>2 (0,8)</td> <td>0,98 [0,14; 6,90]</td> <td>0,98</td> </tr> <tr> <td>PT: Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> <td>3 (1,2)</td> <td>1 (0,4)</td> <td>2,94 [0,31; 28,06]</td> <td>0,35</td> </tr> <tr> <td>PT: Ausschlag</td> <td>0</td> <td>2 (0,8)</td> <td>0,20 [0,01; 4,06]</td> <td>0,29</td> </tr> </tbody> </table>	UE-Gruppe	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	RR [95 %-KI]	p- Wert	Zum Therapieabbruch führende Ereignisse, innerhalb der Gruppen von UE, bei denen ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib vorliegt					UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	12 (4,9)	1 (0,4)	11,76 [1,54; 89,71]	0,02	SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,6)	5 (2,1)	0,78 [0,21; 2,88]	0,71	PT: Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (0,8)	0	4,90 [0,24; 101,51]	0,30	SOC: Herzerkrankungen	3 (1,2)	0	6,86 [0,36; 132,07]	0,20	PT: Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (0,8)	2 (0,8)	0,98 [0,14; 6,90]	0,98	PT: Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (1,2)	1 (0,4)	2,94 [0,31; 28,06]	0,35	PT: Ausschlag	0	2 (0,8)	0,20 [0,01; 4,06]	0,29	
UE-Gruppe	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	RR [95 %-KI]	p- Wert																																											
Zum Therapieabbruch führende Ereignisse, innerhalb der Gruppen von UE, bei denen ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib vorliegt																																															
UE von besonderem Interesse: Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	12 (4,9)	1 (0,4)	11,76 [1,54; 89,71]	0,02																																											
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,6)	5 (2,1)	0,78 [0,21; 2,88]	0,71																																											
PT: Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (0,8)	0	4,90 [0,24; 101,51]	0,30																																											
SOC: Herzerkrankungen	3 (1,2)	0	6,86 [0,36; 132,07]	0,20																																											
PT: Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	2 (0,8)	2 (0,8)	0,98 [0,14; 6,90]	0,98																																											
PT: Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)	3 (1,2)	1 (0,4)	2,94 [0,31; 28,06]	0,35																																											
PT: Ausschlag	0	2 (0,8)	0,20 [0,01; 4,06]	0,29																																											

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	UE-Gruppe	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	RR [95 %-KI]	p- Wert
	Zum Therapieabbruch führende Ereignisse, innerhalb der Gruppen von UE, bei denen ein Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib vorliegt				
	SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0	4 (1,7)	0,11 [0,01; 2,01]	0,14
	UE von besonderem Interesse: Ödem	0	3 (1,2)	0,14 [0,01; 2,70]	0,19
	RR: Relatives Risiko; KI: Konfidenzintervall Quelle: Weitere Analyse der Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017) [28-31]				
	<p>Bei den Abbrüchen aufgrund schwerer Beeinträchtigung der Leberfunktion zeigt sich dagegen unter Bosutinib (5 %) eine deutlich höhere Inzidenz als unter Imatinib (< 1 %). Allerdings gehen allein 9 der insgesamt 12 entsprechenden Ereignisse im Bosutinib-Arm auf erhöhte Transaminasewerte zurück (PT: „Alaninaminotransferase erhöht“, „Aspartataminotransferase erhöht“, „Transaminasen erhöht“) [29]. Bei erhöhten Lebertransaminasen, die die Obergrenze des Normalbereichs um ein 5-faches überstiegen und nicht innerhalb von 4 Wochen auf einen Wert unterhalb des 2,5-fachen der Obergrenze des Normalbereichs zurückkehrten, war der Therapieabbruch durch das Studienprotokoll vorgeschrieben [32].</p> <p>Permanente arzneimittelbedingte Leberschäden oder leberassoziierte Todesfälle (sog. „Hy’s Law“-Fälle) wurden in der</p>				

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<p>Studie nicht berichtet. Tabelle 2 zeigt die Inzidenz der individuellen SOC und PT, die innerhalb der Gruppe der schweren Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE von besonderem Interesse) zusammengefasst sind. Bei dem überwiegenden Teil der Ereignisse handelt es sich demnach um Laborwerte aus der SOC „Untersuchungen“.</p> <p>Tabelle 2: Beeinträchtigung der Leberfunktion (UE von besonderem Interesse) (CTCAE-Grad ≥ 3) aufgeschlüsselt nach SOC und PT (mITT-Population)</p> <table border="1" data-bbox="288 858 1178 1383"> <thead> <tr> <th data-bbox="288 858 813 927">Systemorganklasse Preferred Term (PT)</th> <th data-bbox="813 858 994 927">Bosutinib (N=246)</th> <th data-bbox="994 858 1178 927">Imatinib (N=241)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="288 927 813 962">Untersuchungen</td> <td data-bbox="813 927 994 962">60 (24,4)</td> <td data-bbox="994 927 1178 962">10 (4,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 962 813 997"> Alaninaminotransferase erhöht</td> <td data-bbox="813 962 994 997">50 (20,3)</td> <td data-bbox="994 962 1178 997">4 (1,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 997 813 1032"> Aspartataminotransferase erhöht</td> <td data-bbox="813 997 994 1032">24 (9,8)</td> <td data-bbox="994 997 1178 1032">5 (2,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1032 813 1067"> Transaminasen erhöht</td> <td data-bbox="813 1032 994 1067">3 (1,2)</td> <td data-bbox="994 1032 1178 1067">2 (0,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1067 813 1102"> Leberfunktionstest erhöht</td> <td data-bbox="813 1067 994 1102">2 (0,8)</td> <td data-bbox="994 1067 1178 1102">1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1102 813 1137"> Leberenzym erhöht</td> <td data-bbox="813 1102 994 1137">2 (0,8)</td> <td data-bbox="994 1102 1178 1137">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1137 813 1173"> Alkalische Phosphatase im Blut erhöht</td> <td data-bbox="813 1137 994 1173">0</td> <td data-bbox="994 1137 1178 1173">1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1173 813 1208"> Bilirubin im Blut erhöht</td> <td data-bbox="813 1173 994 1208">1 (0,4)</td> <td data-bbox="994 1173 1178 1208">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1208 813 1243">Leber- und Gallenerkrankungen</td> <td data-bbox="813 1208 994 1243">7 (2,8)</td> <td data-bbox="994 1208 1178 1243">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1243 813 1278"> Arzneimittelbedingter Leberschaden</td> <td data-bbox="813 1243 994 1278">2 (0,8)</td> <td data-bbox="994 1243 1178 1278">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="288 1278 813 1313"> Hepatitis</td> <td data-bbox="813 1278 994 1313">2 (0,8)</td> <td data-bbox="994 1278 1178 1313">0</td> </tr> </tbody> </table>	Systemorganklasse Preferred Term (PT)	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Untersuchungen	60 (24,4)	10 (4,1)	Alaninaminotransferase erhöht	50 (20,3)	4 (1,7)	Aspartataminotransferase erhöht	24 (9,8)	5 (2,1)	Transaminasen erhöht	3 (1,2)	2 (0,8)	Leberfunktionstest erhöht	2 (0,8)	1 (0,4)	Leberenzym erhöht	2 (0,8)	0	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	1 (0,4)	Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,4)	0	Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,8)	0	Arzneimittelbedingter Leberschaden	2 (0,8)	0	Hepatitis	2 (0,8)	0	
Systemorganklasse Preferred Term (PT)	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)																																				
Untersuchungen	60 (24,4)	10 (4,1)																																				
Alaninaminotransferase erhöht	50 (20,3)	4 (1,7)																																				
Aspartataminotransferase erhöht	24 (9,8)	5 (2,1)																																				
Transaminasen erhöht	3 (1,2)	2 (0,8)																																				
Leberfunktionstest erhöht	2 (0,8)	1 (0,4)																																				
Leberenzym erhöht	2 (0,8)	0																																				
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0	1 (0,4)																																				
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,4)	0																																				
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,8)	0																																				
Arzneimittelbedingter Leberschaden	2 (0,8)	0																																				
Hepatitis	2 (0,8)	0																																				

Systemorganklasse Preferred Term (PT)	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)
Lebertoxizität	2 (0,8)	0
Hepatozelluläre Schädigung	1 (0,4)	0

Quelle: Weitere Analyse der Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017) [33]

Bei den in diese Studie BEFORE eingeschlossenen Patienten (medianes Alter 53 Jahre) wies bereits vor Studienbeginn ein Anteil von 12 % eine Herzerkrankung auf. Schwere UE aus der SOC Herzerkrankungen waren während der Studie insgesamt selten und traten bei 4 % der Patienten unter Behandlung mit Bosutinib und bei 1 % der Patienten unter Behandlung mit Imatinib auf (RR [95 %-KI]: 4,90 [1,08; 22,12]; $p = 0,04$). Nur 3 Ereignisse (im Bosutinib-Arm) führten zum Therapieabbruch. Aus Sicht der EMA liegen keine Daten vor, aus denen ein potenzieller kausaler Mechanismus in Bezug auf kardiale Dysfunktion oder kardiale Ischämie hervorgeht [34].

Ein wichtiger Aspekt, insbesondere in Bezug auf gastrointestinale Ereignisse, ist auch die Dauer der UE (siehe nachfolgende Tabelle 3).

Tabelle 3: Ausgang und Dauer der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC) sowie der Diarrhö (PT) (CTCAE-Grad ≥ 3) (mITT-Population)

	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Inzidenz, n (%)	203 (82,5)	152 (63,6)
Anzahl der Ereignisse	1.177	668
Wiederhergestellt	1.035 (87,9)	542 (81,1)
Persistierend	142 (12,1)	126 (18,9)

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
	<table border="1"> <tr> <td>Dauer der Ereignisse (Tage)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n (fehlende Angabe)</td> <td>1026 (9)</td> <td>528 (14)</td> </tr> <tr> <td>Median (Q1; Q3)</td> <td>3 (1; 15)</td> <td>4 (1; 31)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">PT: Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)</td> </tr> <tr> <td>Inzidenz, n (%)</td> <td>20 (8,1)</td> <td>2 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Anzahl der Ereignisse</td> <td>26</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Wiederhergestellt</td> <td>26 (100,0)</td> <td>2 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Persistierend</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Dauer der Ereignisse (Tage)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>n (fehlende Angabe)</td> <td>26 (0)</td> <td>2 (0)</td> </tr> <tr> <td>Median (Q1; Q3)</td> <td>6 (2; 11)</td> <td>10 (4; 16)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil Quelle: Weitere Analyse der Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017) [35]</td> </tr> </table> <p>Es ist bekannt, dass gastrointestinale Ereignisse unter Bosutinib zwar häufig frühzeitig auftreten, jedoch i. d. R. schnell wieder abklingen und im Therapieverlauf seltener werden [36-38]. Von insgesamt 1.177 Ereignissen aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ im Bosutinib-Arm war der Großteil (1.035; 88 %) beim vorliegenden Datenschnitt wieder abgeklungen. Im Median dauerten diese Ereignisse nur 3 Tage. Die Anzahl der schweren Diarrhöen betrug im Bosutinib-Arm insgesamt 26. Beim Datenschnitt waren keine dieser Ereignisse mehr andauernd. Im</p>	Dauer der Ereignisse (Tage)			n (fehlende Angabe)	1026 (9)	528 (14)	Median (Q1; Q3)	3 (1; 15)	4 (1; 31)	PT: Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)			Inzidenz, n (%)	20 (8,1)	2 (0,8)	Anzahl der Ereignisse	26	2	Wiederhergestellt	26 (100,0)	2 (100,0)	Persistierend	0	0	Dauer der Ereignisse (Tage)			n (fehlende Angabe)	26 (0)	2 (0)	Median (Q1; Q3)	6 (2; 11)	10 (4; 16)	Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil Quelle: Weitere Analyse der Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017) [35]			
Dauer der Ereignisse (Tage)																																						
n (fehlende Angabe)	1026 (9)	528 (14)																																				
Median (Q1; Q3)	3 (1; 15)	4 (1; 31)																																				
PT: Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)																																						
Inzidenz, n (%)	20 (8,1)	2 (0,8)																																				
Anzahl der Ereignisse	26	2																																				
Wiederhergestellt	26 (100,0)	2 (100,0)																																				
Persistierend	0	0																																				
Dauer der Ereignisse (Tage)																																						
n (fehlende Angabe)	26 (0)	2 (0)																																				
Median (Q1; Q3)	6 (2; 11)	10 (4; 16)																																				
Q1: Erstes Quartil; Q3: Drittes Quartil Quelle: Weitere Analyse der Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017) [35]																																						

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Median erhalten sich die Patienten nach 6 Tagen. Eine vollständige Analyse der Dauer ist für alle spezifischen UE, bei denen das IQWiG einen Nachteil von Bosutinib festgestellt hat, beigefügt [35]. Auftretende Diarrhö und andere gastrointestinale Ereignisse, wie Übelkeit und Erbrechen, sind im Regelfall gut therapierbar. Bei beginnender Diarrhö sollte frühzeitig mit Loperamid oder einem geeigneten alternativen Antidiarrhoikum behandelt werden.</p> <p>Wie im Rahmen des Zulassungsverfahrens festgestellt, zeigen die pharmakologischen Daten zu Bosutinib, dass ein höherer Talspiegel von Bosutinib im Plasma auch mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Nebenwirkungen einhergeht [20]. Zudem wiesen Patienten mit einem Therapieansprechen im Vergleich zu Non-Respondern auch einen höheren Bosutinib-Talspiegel im Plasma auf, sodass der Bosutinib-Talspiegel als Prädiktor für das CHR, das CCyR und das MMR zu betrachten ist. Unabhängig von der Bosutinib-Plasma-Konzentration wurde auch festgestellt, dass Nebenwirkungen bei Patienten mit einem MMR und CCyR häufiger waren [20]. Somit korreliert das Auftreten unerwünschter Ereignisse mit der Effektivität von Bosutinib und dem Erreichen eines Ansprechens als wichtigstem Therapieziel.</p> <p>Insgesamt sieht die EMA das Nutzen-Risikoprofil von Bosutinib als positiv und die Nebenwirkungen als handhabbar an. Die Art und Häufigkeit der in der Studie BFORE aufgetrennten UE entspricht aus ihrer Sicht dem bekannten Nebenwirkungsprofil von Bosutinib und es wurden zusätzlich keine neuen sicherheitsrelevanten Signale identifiziert. Die bekannten Risiken von Bosutinib, zu denen in erster</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Linie die hepatischen und gastrointestinalen Ereignisse zählen, werden vor dem Hintergrund vergleichbarer Therapieabbruchraten als annehmbar und kontrollierbar bewertet [20].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bei der Abwägung des Zusatznutzens von Bosutinib sind sowohl die Redundanzen zwischen den verschiedenen Gruppen der unerwünschten Ereignisse als auch die überwiegend kurze Dauer dieser Ereignisse sowie die geringe Zahl resultierender Therapieabbrüche zu berücksichtigen.</p>	
S. 46	<p>Angaben zu Studienabbrechern</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU beschreibt eine Reihe von Merkmalen zur Charakterisierung der in die Studie BFORE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Diese Merkmale sind weitgehend ausreichend. Zusätzlich wären jedoch noch Angaben zu Studienabbrechern relevant.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Dossier hat Pfizer die Anzahl der Therapieabbrüche und die jeweiligen Abbruchgründe dargestellt. Die Anzahl der Patienten, bei denen nicht nur ein Abbruch der Studientherapie, sondern auch ein Abbruch der Studienteilnahme (d. h. Beendigung jeglicher weiterer</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																	
	<p>Datenerfassung) erfolgte, beläuft sich im Bosutinib-Arm auf 13 (5 %) und im Imatinib-Arm auf 14 (6 %) Patienten.</p> <p>Die nachfolgenden beiden Tabellen bieten eine Übersicht über die Gründe für Therapie- bzw. Studienabbrüche.</p> <p><i>Tabelle 4: Gründe für Therapieabbrüche (mITT-Population)</i></p> <table border="1" data-bbox="291 746 1169 1278"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bosutinib (N=246)</th> <th>Imatinib (N=241)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abbruch der Studientherapie, n (%)</td> <td>73 (29,7)</td> <td>80 (33,2)</td> </tr> <tr> <td> Unerwünschte Ereignisse</td> <td>48 (19,5)</td> <td>25 (10,4)</td> </tr> <tr> <td> Progress/Therapieversagen</td> <td>13 (5,2)</td> <td>35 (14,5)</td> </tr> <tr> <td> Tod des Patienten</td> <td>1 (0,4)</td> <td>4 (1,7)</td> </tr> <tr> <td> Wunsch des Patienten</td> <td>5 (2,0)</td> <td>3 (1,2)</td> </tr> <tr> <td> Wunsch des Prüfarztes</td> <td>3 (1,2)</td> <td>6 (2,5)</td> </tr> <tr> <td> Protokollverletzung</td> <td>2 (0,8)</td> <td>4 (1,7)</td> </tr> <tr> <td> Lost to Follow-up / Nicht wiedererschienen</td> <td>1 (0,4)</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Bosutinib (N=246)</td> <td>Imatinib (N=241)</td> </tr> <tr> <td> Andere Gründe</td> <td>0</td> <td>2 (0,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: Vgl. Dossier Tabelle 4-16 (Datenschnitt: 12.07.2017) [39] [40] [38] [29]</p> <p><i>Tabelle 5: Gründe für Studienabbrüche (mITT-Population)</i></p>		Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Abbruch der Studientherapie, n (%)	73 (29,7)	80 (33,2)	Unerwünschte Ereignisse	48 (19,5)	25 (10,4)	Progress/Therapieversagen	13 (5,2)	35 (14,5)	Tod des Patienten	1 (0,4)	4 (1,7)	Wunsch des Patienten	5 (2,0)	3 (1,2)	Wunsch des Prüfarztes	3 (1,2)	6 (2,5)	Protokollverletzung	2 (0,8)	4 (1,7)	Lost to Follow-up / Nicht wiedererschienen	1 (0,4)	1 (0,4)		Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Andere Gründe	0	2 (0,8)	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)																																	
Abbruch der Studientherapie, n (%)	73 (29,7)	80 (33,2)																																	
Unerwünschte Ereignisse	48 (19,5)	25 (10,4)																																	
Progress/Therapieversagen	13 (5,2)	35 (14,5)																																	
Tod des Patienten	1 (0,4)	4 (1,7)																																	
Wunsch des Patienten	5 (2,0)	3 (1,2)																																	
Wunsch des Prüfarztes	3 (1,2)	6 (2,5)																																	
Protokollverletzung	2 (0,8)	4 (1,7)																																	
Lost to Follow-up / Nicht wiedererschienen	1 (0,4)	1 (0,4)																																	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)																																	
Andere Gründe	0	2 (0,8)																																	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
	<table border="1" data-bbox="291 491 1169 858"> <thead> <tr> <th></th> <th>Bosutinib (N=246)</th> <th>Imatinib (N=241)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Abbruch der Studie, n (%)</td> <td>13 (5,3)</td> <td>14 (5,8)</td> </tr> <tr> <td>Tod des Patienten</td> <td>3 (1,2)</td> <td>9 (3,7)</td> </tr> <tr> <td>Wunsch des Patienten</td> <td>7 (2,8)</td> <td>2 (0,8)</td> </tr> <tr> <th></th> <th>Bosutinib (N=246)</th> <th>Imatinib (N=241)</th> </tr> <tr> <td>Lost to Follow-up</td> <td>3 (1,2)</td> <td>2 (0,8)</td> </tr> <tr> <td>Wunsch des Prüfarztes</td> <td>0</td> <td>1 (0,4)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 829 1019 853">Quelle: Weitere Analyse der Studie BFORE (Datenschnitt: 12.07.2017) [39]</p> <p data-bbox="291 925 649 1005"><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>		Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Abbruch der Studie, n (%)	13 (5,3)	14 (5,8)	Tod des Patienten	3 (1,2)	9 (3,7)	Wunsch des Patienten	7 (2,8)	2 (0,8)		Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)	Lost to Follow-up	3 (1,2)	2 (0,8)	Wunsch des Prüfarztes	0	1 (0,4)	
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)																					
Abbruch der Studie, n (%)	13 (5,3)	14 (5,8)																					
Tod des Patienten	3 (1,2)	9 (3,7)																					
Wunsch des Patienten	7 (2,8)	2 (0,8)																					
	Bosutinib (N=246)	Imatinib (N=241)																					
Lost to Follow-up	3 (1,2)	2 (0,8)																					
Wunsch des Prüfarztes	0	1 (0,4)																					
S. 48	<p data-bbox="291 1093 593 1125">Sensitivitätsanalysen</p> <p data-bbox="291 1141 593 1173"><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p data-bbox="291 1189 1187 1356">„Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass für die Endpunkte Gesundheitszustand nach EQ-5D und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) weitere Sensitivitätsanalysen geplant waren, wie zum Beispiel die Untersuchung von Abbruchmustern. Diese geplanten Sensitivitätsanalysen werden weder in Modul 4</p>	<p data-bbox="1209 1077 1713 1109"><i>Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</i></p> <p data-bbox="1209 1125 2083 1332">Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurde den Patienten in der BFORE-Studie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D vorgelegt. Für die Nutzenbewertung legte der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.</p>																					

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben, noch finden sich entsprechende Auswertungen zum relevanten Datenschnitt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Pfizer hat im Dossier alle geplanten und für die Nutzenbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen vorgelegt.</p> <p>Im statistischen Analyseplan (SAP) der Studie BFORE heißt es:</p> <p>“Fact-Leu total, EQ-5D VAS and EQ-5D weighted health index scores will also be summarized by response status at Week 48. <u>If there is substantial drop-out</u>, the mean scores will be summarized according to the drop-out pattern and reason for drop-out. For example, to accommodate drop-out pattern, presentation of mean score may be restricted to subjects with only baseline through first assessment, only baseline through second assessment, and so on. Presentation of mean scores may be further restricted according to reasons for drop-out (i.e., death/progression, toxicity).”</p> <p>Die vom IQWiG erwähnten Analysen zur Untersuchung von Abbruchmustern waren somit ausschließlich für den Fall substanziiell erhöhter Abbruchraten geplant. Zudem wären entsprechende Analysen – wie die isolierte Betrachtung von Patienten mit nur einer Folgeuntersuchung oder mit bestimmten Abbruchgründen – aus Sicht von Pfizer nicht bewertungsrelevant, da solchen Auswertungen eine hochselektive Patientenpopulation zugrunde läge.</p> <p>Nichtsdestotrotz hat Pfizer unabhängig hiervon für die EQ-5D VAS sowie den FACT-Leu-Gesamtscore Analysen separat für jede</p>	<p>In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Mittelwerte nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Folgeuntersuchung vorgenommen. Diese Analysen sind der Vollständigkeit halber beigefügt [40]. Aus den Ergebnissen gehen jedoch keine neuen Erkenntnisse hervor und es zeigen sich keinerlei Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der vorliegenden Studie anhand des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialem Wohlbefinden (SWB) und emotionalem Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore, den FACT-G und den Trial Outcome Index (TOI) vor.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Anstatt der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden jedoch die Analysen auf Basis der MMRM herangezogen, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der MIDs zu begründen. Die MMRM-Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mittels FACT-Leu-Gesamtscore erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ergänzend werden die Ergebnisse</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>der MMRM-Analysen der Subskalen dargestellt, in denen ebenfalls einheitlich kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Bosutinib nicht belegt.</p>
S. 40	<p>Berücksichtigte Patientenzahl bei MMRM-Auswertungen</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand nach EQ-5D und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch. Dieser Bewertung wird gefolgt. Darüber hinausliegt noch ein weiterer Grund für die Einschätzung der Ergebnisse als hoch verzerrt vor. Der pU legt zwar Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vollständigem Fragebogen zu Monat 24 vor (74 % im Bosutinib-Arm vs. 69 % im Imatinib-Arm), jedoch gibt der pU nicht an, wie viele Patientinnen und Patienten in die MMRM-Auswertung eingegangen sind.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Pfizer bedauert, dass bei den im Dossier für die EQ-5D VAS und den FACT-Leu ergänzend dargestellten Sensitivitätsanalysen mittels gemischter Modelle mit Messwiederholungen (MMRM) Angaben zur Zahl der zugrundeliegenden Patienten fehlten.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei den MMRM-Analysen wurden pro Modell jeweils alle Patienten berücksichtigt, für die ein entsprechender Ausgangswert sowie mindestens ein Folgewert zur Verfügung standen. Somit sind – bezogen auf die mITT-Population – in die Berechnung des MMRM für die EQ-5D VAS 220 Patienten aus dem Bosutinib-Arm und 225 Patienten aus dem Imatinib-Arm eingegangen; in der Berechnung des MMRM für den FACT-Leu-Gesamtscore wurden 223 Patienten aus dem Bosutinib-Arm und 227 Patienten aus dem Imatinib-Arm berücksichtigt.</p> <p>Ergebnistabellen, in denen diese Zahlen ergänzt wurden, fügt Pfizer bei [41].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	
S. 33	<p>ECOG-PS in der chronischen Phase der CML</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) dient als Skala in klinischen Studien sowie in der Praxis</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran.</p> <p>Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde. Es wurden je 268 Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert, von diesen wurde bei 246 Patienten im Bosutinib-Arm und bei 241 Patienten im</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zur Beurteilung des Allgemeinzustands von Krebspatienten in Hinblick auf krankheitsbedingte Einschränkungen bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (Mobilität, Arbeitsfähigkeit, usw.). Ärzten kann der ECOG-PS bei Therapieentscheidungen eine Hilfestellung bieten, insbesondere um die Eignung von Patienten für eine belastende Chemotherapie einzuschätzen. Der ECOG-PS weist fünf Ebenen auf und reicht von 0 („keine Einschränkung“) bis 5 („Tod“) [42].</p> <p>In die Studie BFORE wurden Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 eingeschlossen. Dementsprechend handelte es sich um Patienten ohne krankheitsbedingte Einschränkungen (ECOG-PS = 0) oder Patienten mit Einschränkungen bei körperlicher Arbeit, die jedoch noch gehfähig waren und leichte körperliche Arbeiten oder Arbeiten im Sitzen weiterhin ausführen konnten (ECOG-PS = 1).</p> <p>Wenngleich die Bettlägerigkeit bei einem ECOG-PS von 2 noch unter 50 % liegt, sind Patienten ab diesem Schweregrad nicht mehr arbeitsfähig und benötigen ein wachsendes Ausmaß an Pflege und Unterstützung. Entsprechende Patienten wurden nicht in die Studie BFORE eingeschlossen.</p> <p>In 90-95 % der Fälle wird die CML in der CP diagnostiziert, bei Erwachsenen in mehr als 97 % aller Fälle [2, 5]. Oft handelt es sich dabei um einen Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung wie z. B. der Erhebung eines Blutbildes, da bei 50 % der Patienten die CP asymptomatisch verläuft [2]. Der Anteil der Patienten, die bereits bei der Erstdiagnose einen ECOG-PS \geq 2 aufweisen, dürfte somit vernachlässigbar sein.</p>	<p>Imatinib-Arm das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Patienten mit nachgewiesenem Philadelphia-Chromosom betrachtet. Im Mittel betrug das Alter dieser Population 51 Jahre. Zu Studienbeginn wiesen ca. 20 % der Patienten einen Sokal-Score für ein hohes Risiko auf und je ca. 40 % für ein geringes bzw. mittleres Risiko.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auch in der Studie IRIS, in der Imatinib bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase untersucht wurde und in die Patienten mit einem ECOG-PS von 0-2 eingeschlossen wurden, wiesen nahezu alle Patienten einen ECOG-PS von 0 oder 1 auf. Lediglich 1,4 % der Patienten zeigten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von 2 [23].</p> <p>Als entscheidendes Instrument zur Klassifizierung von Patienten gemäß Krankheitsschwere bzw. Prognose dient in der CML jedoch nicht der ECOG-PS, sondern der Sokal-Score, mit dessen Hilfe Patienten in drei Risikogruppen (hoch, mittel, gering) eingeteilt werden können [43]. Die Baseline-Daten der Studie BFORE zeigen, dass diesbezüglich Patienten aller Risikogruppen in der Studie vertreten waren (hohes Risiko: 21 %; mittleres/intermediäres Risiko: 40 %; geringes Risiko 39 %).</p> <p>In der Studie BFORE wurden CML-Patienten mit allen Schweregraden gemäß Sokal-Score berücksichtigt. Da die chronische Phase der CML keine substanzielle Einschränkung des Allgemeinzustands bedingt, ergibt sich durch den Einschluss von Patienten mit einem ECOG-PS von lediglich 0 und 1 in die Studie BFORE keine Einschränkung bezüglich der Übertragbarkeit der Ergebnisse.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>FACT-Leu nicht heran; stattdessen schließt es die Auswertungen auf Basis des MMRM ein.</p> <p>In Anbetracht des Umstands, dass die Ausführungen und der Standpunkt des IQWiG teilweise zu früheren Bewertungen im Widerspruch stehen, möchte Pfizer vor dem Hintergrund der besonderen Bedeutung, die Ergebnisse zu Lebensqualität und zum Gesundheitszustand für Entscheidungen im Gesundheitssystem und in der Nutzenbewertung haben, eine allgemeine Stellungnahme hierzu abgeben.</p> <p>Ungeachtet ihres anerkannten Stellenwertes bei der Charakterisierung des Nutzens eines Arzneimittels nach § 2 Satz 3 AM-Nutzenverordnung stellt die Interpretation der Ergebnisse von PRO – und hier insbesondere die Bewertung der klinischen Relevanz beobachteter Gruppenunterschiede – eine besondere Herausforderung dar. Der G-BA merkt daher in Beratungsgesprächen stets an, dass die klinische Relevanz von Ergebnissen, die anhand von PRO-Instrumenten erhoben werden, darzulegen ist. Responderanalysen auf Basis einer MID weisen dabei aus Sicht des G-BA gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile auf [44].</p> <p>Das vom IQWiG bei der Analyse von Mittelwertunterschieden i. d. R. als Alternative herangezogene Mittel zur Relevanzbeurteilung, Hedges' g, ist ein Maß, das allenfalls eine grobe Abschätzung für die Größe oder Relevanz eines Effektes geben kann. Bei derart bestimmten klinischen Relevanzen mangelt es an jeglicher</p>	<p>Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der vorliegenden Studie anhand des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialem Wohlbefinden (SWB) und emotionalem Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore, den FACT-G und den Trial Outcome Index (TOI) vor.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Anstatt der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden jedoch die Analysen auf Basis der MMRM herangezogen, da die vom</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Validierung. Darüber hinaus bezeichnet das IQWiG einen signifikanten und hinreichend großen Effekt auf Basis eines Mittelwertunterschieds (Hedges' g) im Ausmaß grundsätzlich als „nicht quantifizierbar“. Eine Quantifizierung nimmt das IQWiG nur auf Basis von Responderanalysen vor.</p> <p>In der Nutzenbewertung für Bosutinib hat Pfizer für die Veränderung des Gesundheitszustands (gemessen anhand der EQ-5D VAS) Responderanalysen durchgeführt und als Zeit bis zu einer relevanten Verschlechterung dargestellt. Als Responsekriterium wurde die in der Literatur beschriebene MID für die EQ-5D VAS von 7 mm (ankerbasiertes Verfahren) bzw. 10 mm (Distributionsverfahren) herangezogen [45]. Das 7 mm-Kriterium wurde dabei für die Hauptanalyse verwendet und durch die Sensitivitätsanalyse basierend auf der oberen Spanne (10 mm) als MID ergänzt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, dass die 7 mm MID bezüglich der Verankerung eine Unsicherheit aufweist. Die Verwendung des Responsekriteriums von 7 mm in Kombination mit einer Sensitivitätsanalyse unter Verwendung des 10 mm-Kriteriums stellt eine bei der Nutzenbewertung onkologischer Arzneimittel gängige Praxis dar – und dies unabhängig von einer Präspezifizierung des Responsekriteriums in den betrachteten Studien (siehe z. B. [46-48]).</p> <p>Auch für die Endpunkte zur Lebensqualität, gemessen anhand der FACT-Leu-Subskala und dem FACT-Leu-Gesamtscore, werden die von Pfizer präsentierten Responderanalysen nicht berücksichtigt, wiederum mit dem Hinweis, diese Analysen seien nicht präspezifiziert</p>	<p>pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der MIDs zu begründen. Die MMRM-Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mittels FACT-Leu-Gesamtscore erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ergänzend werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen der Subskalen dargestellt, in denen ebenfalls einheitlich kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Bosutinib nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gewesen und die MID, die als Responsekriterium verwendet wird, sei nicht ausreichend validiert.</p> <p>Eine Klärung der Akzeptanz von MID als Responsekriterien unter Abwägung der Limitationen alternativer Verfahren zur Relevanzbewertung wäre wünschenswert. Darüber hinaus hält Pfizer eine Diskussion über den Stellenwert der Präspezifizierung von Analysen bei der Nutzenbewertung für sachgerecht. Das maßgebliche Kriterium bei der Auswahl von Response-Schwellen im Rahmen der Nutzenbewertung darf aus Sicht von Pfizer nicht die Präspezifizierung der gewählten Trennwerte sondern ausschließlich ihre hinreichende Validierung darstellen. Nur so kann eine über unterschiedliche Wirkstoffe im Anwendungsgebiet hinweg vergleichbare und objektive Bewertung sichergestellt werden.</p> <p>Im vorliegenden Fall widersprechen sich die von Pfizer im Dossier dargestellten Analysen, die Responderanalyse und die Analyse mittels MMRM-Auswertung nicht. Beide zeigen, dass der Gesundheitszustand und die Lebensqualität der Patienten durch die Behandlung mit Bosutinib im Vergleich zu einer Behandlung mit Imatinib nicht negativ beeinflusst werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Keine.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 53	<p>Jahrestherapiekosten von Bosutinib</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Für Bosutinib gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 42.905,75 € an. Dieser Wert stellt aufgrund der fehlerhaften Berücksichtigung des Herstellerrabatts eine Unterschätzung dar.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Feststellung des IQWiG ist zutreffend. Leider wurde bei der Berechnung im Dossier fälschlicherweise ein nicht zutreffender Rabatt berücksichtigt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die korrigierten Jahrestherapiekosten pro Patient und insgesamt für die Population sind in der nachfolgenden Tabelle 6 dargestellt (analog zu Tabelle 3-23 in Modul 3A).</p> <p><i>Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt)</i></p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).</p> <p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p> <p>Es werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	<i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>					
	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Jahrestherapie-kosten pro Patient in Euro	Jahrestherapie-kosten GKV insgesamt in Euro^a		
	Zu bewertendes Arzneimittel					
	Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP (n = 692-813) ^b	45.462,18	31.459.828,56-36.960.752,34		
	Quelle: Lauer-Taxe Online, Datenstand vom 15. Juni 2018 a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in der Nutzenbewertung in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation beziehungsweise Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden. b: Anzahl GKV-Patienten (vgl. Tabelle 3-10 in Modul 3A) CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph+ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie					

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2018. 2018.
2. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51. Epub 2017/09/09.
3. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie.* 2016;34(1/2):3-12.
4. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
5. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Juni 2018.
6. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia.* 2012;26(9):2096-102. Epub 2012/03/27.
7. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol.* 2012;30(3):232-8. Epub 2011/11/10.
8. Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. *Blood Rev.* 2011;25(3):139-46. Epub 2011/03/23.
9. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition specific guidance. 2015.
10. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Hjorth-Hansen H, Medina de Almeida A, Janssen JWM, et al. "Duration of Deep Molecular Response" Has Most Impact on the Success of Cessation of Tyrosine Kinase Inhibitor Treatment in Chronic Myeloid Leukemia - Results from the EURO-SKI Trial. Abstract no. 313. ASH 59th Annual Meeting & Exposition, Atlanta (GA). 2017.
11. Ross DM, Masszi T, Gomez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018. Epub 2018/02/23.
12. Shah NP, García Gutiérrez V, Jiménez-Velasco A, Larson SM, Saussele S, Rea D, et al. Dasatinib Discontinuation in Patients (Pts) with Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) and Stable Deep Molecular Response (DASFREE). ASH 59th Annual Meeting & Exposition, Atlanta (GA). 2017.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Bosutinib. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2013.

14. Pfizer Inc. 2.5 Clinical Overview. Bosulif® (Bosutinib) For the Treatment of Adult Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2017.
15. Avillion. Statistical Analysis Plan Final Version 4. Protocol: AV001. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. Date: 14 September 2016.
16. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23. Epub 2016/03/26.
17. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2260-70. Epub 2010/06/08.
18. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9. Epub 2010/06/08.
19. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A, Jeromin S, Proetel U, Rinaldetti S, et al. Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia*. 2018;32(5):1222-8. Epub 2018/02/27.
20. European Medicines Agency. Assessment Report Bosulif. International non-proprietary name: bosutinib. Procedure No. EMEA/H/C/002373/II/0025/G. 2018.
21. Cortes JE, Saglio G, Baccarani M, Kantarjian HM, Mayer J, Boqué C, et al. Final Study Results of the Phase 3 Dasatinib Versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trial (DASISION, CA180-056). *Blood*. 2014;124:152.
22. Bee PC, Sekaran V, Ng RR, Kweh TY, Gan GG. The predictive value of early molecular response in chronic myeloid leukaemia patients treated with imatinib in a single real-world medical centre in a developing country. *Singapore Med J*. 2017;58(3):150-4. Epub 2016/04/01.
23. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-65. Epub 2010/08/04.
24. Jabbour E, Kantarjian HM, Saglio G, Steegmann JL, Shah NP, Boque C, et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2014;123(4):494-500. Epub 2013/12/07.
25. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27. Epub 2017/03/09.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib. 17. Oktober. 2013.
27. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Bereinigte Gesamtrate schwerer UE. 2018.
28. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Zum Therapieabbruch führende Ödeme nach SOC und PT. 2018.

29. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Zum Therapieabbruch führende schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion nach SOC und PT. 2018.
30. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Zum Therapieabbruch führende schwere UE nach SOC und PT. 2018.
31. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Zum Therapieabbruch führende UE nach SOC und PT. 2018.
32. Pfizer Inc. Clinical Study Protocol Version 3.1. Protocol Number AV001. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. Protocol Number: AV001. Global Protocol Amendment 3.1. Date: 07 December 2016.
33. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Schwere Beeinträchtigung der Leberfunktion nach SOC und PT. 2018.
34. Pfizer Inc. Bosulif (Bosutinib) EU Risk Management Plan, Version 4.1. Date of final sign off: 14 December 2017. 2017.
35. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Ausgang und Dauer der spezifischen UE. 2018.
36. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):231-7. Epub 2017/11/02.
37. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Dmoszynska A, Wong RS, Rossiev V, et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol.* 2014;89(10):947-53. Epub 2014/06/20.
38. Gambacorti-Passerini C, Cortes JE, Lipton JH, Kantarjian HM, Kim DW, Schafhausen P, et al. Safety and efficacy of second-line bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia over a five-year period: final results of a phase I/II study. *Haematologica.* 2018;103(8):1298-307. Epub 2018/05/19.
39. Pfizer Inc. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Gründe für Studienabbrüche. 2018.
40. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: Patientenberichtete Endpunkte pro Folgeuntersuchung. 2018.
41. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie BFORE: MMRM-Analyse für patientenberichtete Endpunkte. 2018.
42. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55. Epub 1982/12/01.
43. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99. Epub 1984/04/01.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf). 5. April 2018.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über

die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ibrutinib. Beschluss vom 21. Juli 2016.

46. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 403. Ibrutinib (Chronische lymphatische Leukämie, Mantelzell-Lymphom) – Addendum zum Auftrag A16-04. 24. Juni 2016.
47. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 439. Nivolumab (nicht plattenepitheliales NSCLC) – Addendum zum Auftrag A16-25. 22. September 2016.
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 415. Nivolumab (Nierenzellkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 28. Juli 2016.

5.2 Stellungnahme Prof. Andreas Hochhaus, PD Dr. Thomas Ernst

Datum	23.September 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib. Bosulif®
Stellungnahme von	<i>Prof. Andreas Hochhaus, PD Dr. Thomas Ernst</i> Universitätsklinikum Jena, Deutsche CML-Studiengruppe

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Andreas Hochhaus und PD Dr. Thomas Ernst, Universitätsklinikum Jena, Deutsche CML-Studiengruppe

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Argümentation zur Anerkennung des Endpunktes "Majores molekulares Ansprechen, MMR" nach 12 Monaten.	Es wird auf die Kommentierung zu den spezifischen Aspekten verwiesen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Andreas Hochhaus und PD Dr. Thomas Ernst, Universitätsklinikum Jena und Deutsche CML-Studiengruppe

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41 Zeile 2	<p>Anmerkung: "Ansprechen auf die Therapie (molekulares Ansprechen und zytogenetisches Ansprechen): nicht eingeschlossen"</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Anerkennung der majoren molekularen Remission und der kompletten zytogenetischen Remission zum 12-Monats-Zeitpunkt als valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben.</p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>
S. 41 Zeile 15ff.	<p>Anmerkung: "Keine der vom pU zitierten Quellen zeigt, dass das Ansprechen auf die Therapie bei der Behandlung der neu diagnostizierten Ph+ CML in der chronischen Phase als valider Surrogatendpunkt erachtet werden könnte. In Anbetracht dieser Sachlage wird das Therapieansprechen weder als patientenrelevanter Endpunkt noch als validierter Surrogatendpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen."</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die majore molekulare Remission zum 12-Monats-Zeitpunkt unter Therapie ist ein valider Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben und das Erreichen einer tiefen molekularen Remission mit Möglichkeit zum Absetzen der Therapie.</p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Die prognostische Bedeutung des zytogenetischen (Anteil Philadelphia Chromosom positiver Metaphasen) und molekularen Ansprechens (BCR-ABL1-Transkripte nach International Scale, IS) von CML-Patienten unter Tyrosinkinaseinhibitoren in der Erstlinie wurde in großen Studien etabliert und als Meilensteine zur Therapieänderung ("Failure"-Kriterien) oder als Aufforderung zur besonderen Beobachtung ("Warning" -Kriterien) in die internationalen Leitlinien zur CML-Therapie aufgenommen (Europäisches LeukämieNetz, ELN; ESMO; DGHO - Onkopedia, Referenzen 7, 8 und 12 der Dossierbewertung). Diese Kriterien beruhen nicht auf der persönlichen Meinung der Leitlinienautoren, sondern auf prospektiven Studiendaten, die eine prognostische Relevanz der Meilensteine bezüglich progressionsfreiem und Gesamtüberleben definiert haben. Somit ist das Erreichen der Meilensteine unabhängig von der gewählten Therapie mit einer besseren Prognose verbunden.

Die Entwicklung der standardisierten quantitativen Real-Time-PCR führte zu einer Überlegenheit der Messung des molekularen Ansprechens gegenüber dem zytogenetischen Ansprechen (Verwendbarkeit von Blut statt Knochenmark, statistische Varianz der Zytogenetik durch Zählung von nur 20 Metaphasen, Hughes et al., 2006, 1)

Im Rahmen der pivotalen Erstlinienstudie "IRIS" (Imatinib vs. Interferon alpha/Ara-C) wurde die quantitative PCR erstmalig prospektiv zum Verlaufsmontoring eingesetzt und eine Reduktion der Leukämiebelastung um drei Log-Stufen im Vergleich zur standardisierten Baseline "Major molecular response, MMR" genannt (Hughes et al., 2003, 2). Bei schon früh sichtbarem Ausbleiben von Rezidiven nach Erreichen der MMR wurde auf diesem Niveau das wesentliche Therapieziel definiert ("safe haven", Hughes und Branford, 2006, 3).

Die 10-Jahres-Verlaufsauswertung der IRIS-Studie zeigte für mit Imatinib behandelte Patienten, die nach einem Jahr eine MMR erreichten, ein signifikant besseres CML-spezifisches Überleben als für Patienten ohne MMR (Hochhaus et al., 2017, 4).

In der deutschen CML-IV-Studie konnten die Surrogatparameter "frühes molekulares Ansprechen nach 3 Monaten", "komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Monaten" und "majores molekulares Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten" systematisch untersucht werden. (Hehlmann et al., 2017, 5) Das Erreichen eines BCR-ABL-Wertes $\leq 10\%$ nach 3 Monaten, $\leq 1\%$ nach 6 Monaten und $\leq 0,1\%$ nach 12 Monaten waren jeweils mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben und Verbesserung des progressionsfreien Überlebens verbunden. Ebenso war das Erreichen einer MMR nach 12 Monaten mit einer verbesserten Chance, eine tiefe molekulare Remission zu erreichen, die ein Absetzen der Therapie ermöglicht, verbunden. Der Unterschied im Gesamtüberleben nach 12 Jahren betrug beim Nichterreichen des frühen molekularen Ansprechens nach 3 Monaten 5,6%, bei Nichterreichen von $\leq 1\%$ nach 6 Monaten 8,8% und beim Nichterreichen der MMR nach 12 Monaten 7,0%. Die Chance des Erreichens einer tiefen molekularen Remission (MR^{4,5}) innerhalb von 12 Jahren unterscheidet sich je nach Erreichen der MMR nach einem Jahr um 42,6% (Hehlmann et al., 2017, 5, Tabelle 1). Diese Daten beruhen auf dem "Intention to treat"-Prinzip und schließen die Umstellung auf Zweitlinientherapien ein.

Somit sind wir der begründeten Auffassung, dass zytogenetische und insbesondere molekulare Verlaufparameter als Surrogatparameter für das langfristige Überleben angesehen werden müssen. Das Nichterreichen der Parameter wird als Therapieversagen mit der Konsequenz des Therapiewechsels angesehen. Der Verlust an Überlebenszeit durch eine weniger aktive Erstlinientherapie wird durch den Therapiewechsel dennoch nicht vollständig kompensiert. Die zytogenetischen und molekularen Meilensteine sind damit geeignete

Surrogatparameter zur Einschätzung der Aktivität einer spezifischen Therapie und haben prognostische Relevanz für das Überleben der Patienten.

Die erste prospektive Studie, die das Erreichen der MMR als Hauptendpunkt definiert hatte, war die ENESTnd-Studie mit der Folge der Zulassung von Nilotinib als Erstlinientherapie der CML. (Saglio et al., 2010, 6; Hochhaus et al., 2016, 7)

Konsistent mit der BELA-Studie (Cortes et al., 2012, 8) zeigt die BFORE-Studie einen Vorteil der Bosutinib-Therapie bezüglich der MMR zum 12-Monatszeitpunkt. Es ist davon auszugehen, dass analog zu publizierten Studien dieser Meilenstein prädiktiv für ein verbessertes Gesamtüberleben ist.

Tabelle 1: Surrogatparameter "Erreichen der majoren molekularen Remission (MMR) nach 12 Monaten" in der CML-Studie IV (Imatinib-basierte Therapie) der Deutschen CML-Studiengruppe (Tabelle S2 im Supplement zu Referenz 5).

12 months	n	> 0.1% BCR-ABL1 ^{IS}		≤ 0.1% BCR-ABL1 ^{IS}		Differenz
		445		469		
OS	5 years	89.8%	[86.8; 92.5]	95.3%	[93.0; 96.8]	5.5%
	10 years	80.4%	[75.9; 84.5]	86.1%	[82.1; 89.6]	5.7%
	12 years	73.6%	[67.6; 79.2]	80.6%	[75.0; 86.1]	7.0%
PFS	5 years	86.8%	[83.4; 89.9]	95.3%	[93.2; 97.0]	8.5%
	10 years	78.8%	[74.3; 83.0]	86.6%	[82.7; 90.0]	7.8%
	12 years	71.9%	[65.8; 77.6]	81.3%	[75.5; 86.5]	9.4%
MR ⁴	5 years	36.8%	[31.5; 42.0]	76.9%	[72.1; 81.0]	40.1%
	10 years	62.8%	[56.5; 68.5]	87.9%	[83.3; 91.3]	25.1%
	12 years	69.3%	[61.3; 76.0]	90.5%	[84.8; 94.2]	20.7%
MR ^{4.5}	5 years	17.0%	[13.1; 21.4]	54.4%	[49.4; 59.1]	37.4%
	10 years	39.0%	[32.9; 45.1]	75.9%	[70.5; 80.4]	36.9%
	12 years	39.9%	[32.9; 45.1]	82.5%	[74.1; 88.4]	42.6%

OS: Gesamtüberleben
PFS: Progression-free survival
MR⁴: tiefe molekulare Remission (BCR-ABL ≤ 0,01%)
MR^{4.5}: tiefe molekulare Remission (BCR-ABL1 ≤ 0,003%)
IS: International Standardization

Literaturverzeichnis

1. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, Baccarani M, Cortes J, Cross NC, Druker BJ, Gabert J, Grimwade D, Hehlmann R, Kamel-Reid S, Lipton JH, Longtine J, Martinelli G, Saglio G, Soverini S, Stock W, Goldman JM. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006 Jul 1;108(1):28-37.
2. Hughes T, Branford S. Molecular monitoring of BCR-ABL as a guide to clinical management in chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev*. 2006 Jan;20(1):29-41.
3. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, Gathmann I, Bolton AE, van Hoomissen IC, Goldman JM, Radich JP; International Randomised Study of Interferon versus STI571 (IRIS) Study Group. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Oct 9;349(15):1423-32.
4. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, Baccarani M, Deininger MW, Cervantes F, Fujihara S, Ortman CE, Menssen HD, Kantarjian H, O'Brien SG, Druker BJ; IRIS Investigators. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017 Mar 9;376(10):917-927.
5. Hehlmann R, Lauseker M, Sauße S, Pffirmann M, Krause S, Kolb HJ, Neubauer A, Hossfeld DK, Nerl C, Gratwohl A, Baerlocher GM, Heim D, Brümmendorf TH, Fabarius A, Haferlach C, Schlegelberger B, Müller MC, Jeromin S, Proetel U, Kohlbrenner K, Voskanyan A, Rinaldetti S, Seifarth W, Spieß B, Balleisen L, Goebeler MC, Hänel M, Ho A, Dengler J, Falge C, Kanz L, Kremers S, Burchert A, Kneba M, Stegelmann F, Köhne CA, Lindemann HW, Waller CF, Pfreundschuh M, Spiekermann K, Berdel WE, Müller L, Edinger M, Mayer J, Beelen DW, Bentz M, Link H, Hertenstein B, Fuchs R, Wernli M, Schlegel F, Schlag R, de Wit M, Trümper L, Hebart H, Hahn M, Thomalla J, Scheid C, Schafhausen P, Verbeek W, Eckart MJ, Gassmann W, Pezzutto A, Schenk M, Brossart P, Geer T, Bildat S, Schäfer E, Hochhaus A, Hasford J. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017 Nov;31(11):2398-2406.
6. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251-9.
7. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre PD, Etienne G, Dorlhiac-Llacer PE, Clark RE, Flinn IW, Nakamae H, Donohue B, Deng W, Dalal D, Menssen HD, Kantarjian HM. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid

leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial.
Leukemia. 2016 May;30(5):1044-54.

8. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, Malhotra H, Powell C, Gogat K, Countouriotis AM, Gambacorti-Passerini C. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial.
J Clin Oncol. 2012 Oct 1;30(28):3486-92.

Prof. Dr. Andreas Hochhaus
Direktor der Klinik für Innere Medizin II / Hämatologie / Onkologie

Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07740 Jena
Tel.: 03641 932 4201
Fax 03641 932 4202
E-Mail: Andreas.hochhaus@med.uni-jena.de

PD Dr. Thomas Ernst
Leiter des Molekularbiologischen L
Klinik für Innere Medizin II / Hämat
Universitätsklinikum Jena
Am Klinikum 1
07740 Jena
Tel.: 03641 932 4201
Fax 03641 932 4202
E-Mail: Thomas.Ernst@med.uni-je

5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	24.09.2018
Stellungnahme zu	Bosutinib / Bosulif® (Vorgangsnummer 2018-06-01-D-355) IQWiG-Berichte – Nr. 660, Dossierbewertung, A18-33, Version 1.0, 29.08.2018
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 41, erster Absatz	<p>Anmerkung: Endpunkt Ansprechen auf die Therapie</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Nutzenbewertung zu Bosutinib den Endpunkt Ansprechen auf die Therapie (molekulares Ansprechen und zytogenetisches Ansprechen) aus. Begründet wird das damit, dass die im Dossier zitierten Quellen nicht zeigen können, dass dieser Endpunkt als valider Surrogatendpunkt in der Therapie der neu diagnostizierten Ph+ CML in der chronischen Phase angesehen werden kann [1].</p> <p>Der Endpunkt Ansprechen auf die Therapie ist als fester Bestandteil der Routineüberwachung etabliert. U. a. anhand des molekularen und zytogenetischen Ansprechens wird z.B. das Ansprechen bzw. Versagen auf die eingeleitete Therapie ermittelt [2]. Die damit einhergehenden therapeutischen Maßnahmen können z.B. bei erforderlichem Wechsel der Therapie durch abweichende Sicherheitsprofile der subsequenten Therapien patientenrelevant sein.</p> <p>Wesentlicher ist der Aspekt des tiefen molekularen Ansprechens. Erreicht die Behandlung eine langanhaltende, mindestens 4 - 4,5 log Stufen umfassende Reduktion der BCR-ABL-Transkripte (MR⁴-MR^{4,5}) über mehr als zwei Jahre, ist die Voraussetzung für ein</p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Absetzen der Tyrosinkinase-Inhibitor Therapie erreicht [2],[3]. Die Möglichkeit zur Beendigung der Therapie unter weiterer kontinuierlicher Überwachung der Patientinnen und Patienten ist durch das langanhaltende tiefe molekulare Ansprechen erzielt, dieses ist damit aus Sicht von BMS patientenrelevant.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Berücksichtigung des Endpunkts Ansprechen auf die Therapie, zumindest der Teilaspekt molekulares Ansprechen, im Rahmen der frühen Nutzenbewertung.</p>	
Seite 42, dritter Absatz	<p>Anmerkung: Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</p> <p>Das IQWiG sieht aufgrund der aktuellen methodischen Diskussion der Anforderungen zur Bestimmung einer validen MID für den EQ-5D VAS die Arbeit von Pickard 2007 als nicht zur Ableitung einer MID geeignet an. [4-8]</p> <p>Wie das IQWiG bereits anmerkt, werden die Anforderungen an Studien zur Bestimmung einer validen MID aktuell methodisch diskutiert, sodass im Moment noch keine valide Aussage zum Ausgang der Diskussion getroffen werden kann.</p> <p>Im Fall von Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie, in Kombination mit Bendamustin und Rituximab, Vorgangsnummer 2016-10-01-D-262) sah das IQWiG für den Gesundheitszustand,</p>	<p><i>Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</i></p> <p>Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurde den Patienten in der BFORE-Studie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D vorgelegt. Für die Nutzenbewertung legte der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.</p> <p>In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erfasst über den EQ-5D VAS, die Zeit bis zum Anstieg (Verbesserung) und bis zur Abnahme (Verschlechterung) von ≥ 7 und 10 mm zum Ausgangswert noch als geeignet an [9]. Als Referenz für die Bestimmung der validen MID wurden die Publikationen von Pickard et al. [10] sowie Walters und Brazier [11] zugrunde gelegt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>B-MS plädiert daher dafür, bis die aktuell methodischen Diskussionen abgeschlossen sind, die infrage stehende Validierungsstudie [10], die bereits in früheren Bewertungen herangezogen worden ist, zur Bestimmung der validierten MID weiterhin anzuerkennen. Damit wäre auch die Konsistenz der Berücksichtigung der MID gewährleistet.</p>	<p>Ermittlung der MID beinhalte, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Mittelwerte nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 660; Stand: 29.08.2018. 2018. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf. Aufgerufen am: 03.09.2018.
2. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V..Onkopedia Leitlinien - Chronische Myeloische Leukämie (CML); Stand Juni 2018. Adresse: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/20180918-051944.pdf>. Abgerufen am: 20.09.2018.
3. Hochhaus, A., et al. "Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of Oncology* 28.suppl_4 (2017): iv41-iv51.
4. Carrasco-Labra A, Devji T, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Prasad M, Devasenapathy N et al. Minimally important difference estimates and assessment of their credibility for patient-reported outcomes in adults: a systematic survey. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 59.
5. Devji T, Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Johnston B, Ebrahim S, Furukawa T et al. A new tool to measure credibility of studies determining minimally important difference estimates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 58.
6. Devji T, Guyatt G, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. The importance of minimal important differences to inform systematic reviews and clinical practice guidelines: an example. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 76.
7. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open* 2017; 7(5): e015587.
8. Coon CD, Cook KF. Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. *Qual Life Res* 2018; 27(1): 33-40.
9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ibrutinib (chronische lymphatische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 474; Stand: 28.12.2016. 2016. Adresse: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1702/Nutzenbewertung-IQWiG_Ibrutinib-2016-10-01-D-262.pdf. Aufgerufen am 21.09.2018.
10. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
11. Walters, S. J., & Brazier, J. E. (2005). Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. *Quality of life research*, 14(6), 1523-1532

5.4 Stellungnahme MSD SHARP & DOHME GMBH

Datum	24.09.2018
Stellungnahme zu	Bosutinib (BOSULIF®)
Stellungnahme von	<i>MSD SHARP & DOHME GMBH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Morbidität: Gesundheitszustand erhoben mit EQ-5D VAS</p> <p>Der EuroQoL-5D (EQ-5D) ist ein krankheitsübergreifender, international anerkannter, standardisierter und validierter Fragebogen zur Erfassung des individuellen Gesundheitsstatus [1, 2], welcher in einer Vielzahl von jeweils kulturell angepassten Sprachversionen vorliegt und auch häufig im Bereich onkologischer Indikationen eingesetzt wird [3].</p> <p>Der EQ-5D besteht aus zwei Teilen, dem deskriptiven System und der VAS. Das deskriptive System besteht aus fünf Fragen zur Beschreibung des Gesundheitsstatus. Diese werden zu einem Nutzwert zusammengefasst, der für gesundheitsökonomische Analysen verwendet werden kann.</p> <p>Auch das NICE nutzt den EQ-5D als bevorzugte Methode um den Gesundheitszustand erwachsener Patienten zu messen. Für das NICE bedeutet der EQ-5D ein standardisiertes und validiertes, generisches Instrument, über welches erwachsene Patienten in einem standardisierten und deskriptiven System die Qualität ihres Gesundheitszustands einschätzen können. Aufgrund der Validierung in vielen Patientenpopulationen könne und solle der EQ-5D bevorzugt über die verschiedenen Krankheitsbilder hinweg eingesetzt werden [4].</p> <p>Anhand der VAS schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtmöglicher momentaner Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher momentaner Gesundheitszustand) ein. Verändert sich bei einem Patienten der Wert der VAS um mindestens 7 bis 10 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert, so wird dieser Unterschied in der Onkologie als klinisch</p>	<p><i>Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</i></p> <p>Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurde den Patienten in der BFORE-Studie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D vorgelegt. Für die Nutzenbewertung legte der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.</p> <p>In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Mittelwerte nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese</p>

Stellungnehmer: MSD SHARP & DOHME GMBH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>relevant angesehen [5]. Die EQ-5D VAS wurde auch bereits in früheren onkologischen Verfahren verwendet und berücksichtigt [6-9].</p> <p>Die durch Pickard et al. [5] identifizierten MIDs stellen die heute best verfügbare Evidenzgrundlage für eine Responderanalyse der EQ-5D VAS dar. Durch Verwendung zweier unterschiedlicher Schwellenwerte ist zudem die Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse und somit die Aussagekraft der Nachweise des Zusatznutzens sichergestellt. Aus Sicht von MSD stellt dieser Analyseansatz weiterhin ein valides Vorgehen im Rahmen einer Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V dar.</p>	<p>zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. 1. Rabin, R. and F. de Charro, *EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group*. *Ann Med*, 2001. **33**(5): p. 337-43.
2. 2. de Boer, A.G., et al., *Is a single-item visual analogue scale as valid, reliable and responsive as multi-item scales in measuring quality of life?* *Health Quality of Life Research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 2004(13): p. 311-320.
3. 3. Pickard, A.S., et al., *Health utilities using the EQ-5D in studies of cancer*. *Pharmacoeconomics*, 2007. **25**(5): p. 365-84.
4. 4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Guide to the methods of technology appraisal 2013*. 2013 [cited 2018 18.09.2018]; Available from: <https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/the-reference-case>.
5. 5. Pickard, A.S., M.P. Neary, and D. Cella, *Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer*. *Health Qual Life Outcomes*, 2007. **5**: p. 70.
6. 6. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Urothelkarzinom)*. 2018 [cited 2018 14.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/312/>.
7. 7. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Plattenepithelkarzinom Kopf-Hals-Bereich)*. 2017 [cited 2018 14.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/294/>.
8. 8. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Cabozantinib (Neubewertung nach Fristablauf)*. 2018 [cited 2018 14.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/323/>.
9. 9. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Obinutuzumab (neues Anwendungsgebiet: folliculäres Lymphom)*. 2016 [cited 2018 21.09.2018]; Available from: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/249/>.

5.5 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.09.2018
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03.09.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für das neue Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Bosutinib (Bosulif®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Bosutinib im neuen Anwendungsgebiet ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase. Der Orphan Drug-Status von Bosutinib wurde im März 2018 zurückgezogen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib fest.</p> <p>Die Nutzenbewertung des IQWiG basiert auf der laufenden randomisiert-kontrollierten Studie (BFORE), in der Bosutinib mit Imatinib verglichen wurde. Das IQWiG sieht dabei insgesamt einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Einschätzung resultiert aus der Gesamtabwägung einer Reihe von positiven und negativen Effekten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Für andere Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Lebensqualität hat das IQWiG keine signifikanten Unterschiede festgestellt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Änderung der etablierten und akzeptierten Standards an MID-Validierung für patientenberichtete Endpunkte auf Basis laufender Methodendiskussion nicht akzeptabel</p> <p>Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS legt der Hersteller in seinem Dossier Responder-Analysen mit einer Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten und zusätzlich ≥ 10 Punkte vor. Die Auswahl des Schwellenwerts für die MID wird mit der Arbeit von Pickard 2007 begründet. Die vom Hersteller gewählte Vorgehensweise entspricht dabei der bislang akzeptierten Verfahrenspraxis in den Bewertungen des IQWiG und in den Beschlüssen des G-BA. So wurden in einer kürzlich durchgeführten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Abirateronacetat (Dossierbewertung A17-64 vom 13.03.2018) sowie im G-BA-Beschluss vom 07.06.2018 die Responsekriterien von ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte für die Auswertung der EQ-5D VAS (auf Basis der Validierungsstudie von Pickard 2007) als adäquat erachtet und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.</p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung weicht das IQWiG von der bisherigen Bewertungspraxis ab. Die zuletzt akzeptierte Validierungsstudie von Pickard 2007 wird nun als nicht mehr geeignet angesehen, um die Validität einer MID für den EQ-5D VAS abzuleiten. Die Argumentation des IQWiG beruht im Wesentlichen darin, dass eine MID in einer Längsschnittstudie zu ermitteln wäre, während die Validierungsstudie von Pickard 2007 ein Querschnittsdesigns. Die neuen und zur bisherigen Vorgehensweise abweichenden Anforderungen werden laut</p>	<p><i>Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</i></p> <p>Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurde den Patienten in der BFORE-Studie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D vorgelegt. Für die Nutzenbewertung legte der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.</p> <p>In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen. Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Mittelwerte nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7,</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG „von der aktuellen methodischen Diskussion zur Bestimmung einer validen MID unterstrichen [29-33].“ Daraus schlussfolgert das IQWiG, dass die Studie von Pickard 2007 „vor dem Hintergrund dieser aktuellen Diskussion“ nicht akzeptiert werden kann. Zusätzlich seien auch die in der Arbeit von Pickard 2007 eingesetzten Anker nicht zur Ableitung einer MID geeignet, da ECOG-PS einer Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht um eine vom Patienten selbst wahrgenommene Einschätzung entspreche. Für diese neue und zur bisherigen Vorgehensweise abweichende Anforderung bringt das IQWiG gar keine Begründung.</p> <p>Aufgrund der somit abgelehnten Responderanalysen werden vom IQWiG lediglich die Analysen auf Basis der Mittelwertdifferenzen herangezogen. Insgesamt ist damit festzuhalten, dass das IQWiG die bislang in eigenen Nutzenbewertungen sowie in Beschlüssen des G-BA akzeptierten Schwellenwerte von 7 und 10 Punkten für den EQ-5D VAS nicht mehr als verwertbar ansieht.</p> <p>Der kritische Umgang des IQWiG mit der MID-Validierungsstudie reiht sich dabei in die zuletzt vom Institut durchgeführten Nutzenbewertungen ein, in denen das IQWiG gehäuft die Responder-Analysen für patientenberichtete Endpunkte abgelehnt hat (siehe z.B. Nutzenbewertungen A17-58, A17-63, A17-64).</p> <p>Nach Auffassung des vfa ist diese neue Vorgehensweise des IQWiG strikt abzulehnen. Den Ausführungen des IQWiG ist nicht zu entnehmen, dass seine neu eingeführten Anforderungen einen neuen Standard gemäß dem Stand der wissenschaftlichen</p>	<p>noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkenntnisse darstellen und es damit gerechtfertigt wäre, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren etablierten Standards gänzlich ablösen können. Vielmehr unterstreicht das IQWiG selbst, dass seine neu eingeführten Anforderungen allenfalls Gegenstand einer noch laufenden methodischen Diskussion seien und stützt sich in den Literaturverweisen zu dieser Methodendiskussion vorwiegend auf Hinweise aus Vortragsabstracts.</p> <p>Diese Hinweise reichen jedoch keinesfalls aus, um als aktueller Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse in der Zusatznutzenbewertung zu gelten. Das IQWiG versucht auf diesem Wege, unausgelegene Erkenntnisse aus einer noch laufenden wissenschaftlichen Diskussion ohne tiefgehende Prüfung und ohne Durchführung einer konsensorientierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung als neuen Standard in laufenden Verfahren einzuführen. Die vor einigen Wochen noch geltenden Standards werden dabei mit kaum abzusehenden Konsequenzen für die Bewertung aller patientenberichteten Endpunkte (PROs) über den Haufen geworfen. Die Ablösung der bisher akzeptierten Anforderungen kann jedoch zur massenweisen Ablehnung der etablierten und vom G-BA akzeptierten Responder-Analysen zugunsten einer konservativeren Analyseverfahren der standardisierten Mittelwertdifferenzen (Irrelevanzschwelle von 0,2 beim Hedges' g) führen. In Folge würde ein mit Responder-Analysen zu belegender Zusatznutzen ggf. nicht mehr anerkannt werden.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dies lässt sich am aktuellen Beispiel der Zusatznutzenbewertung zum Wirkstoff Abirateron (Beschluss vom 07.06.2018) zeigen. Der vom G-BA akzeptierte signifikante und klinisch relevante Effekt bei EQ-5D VAS (Responder-Analyse für MID 7 und 10) wäre bei Ablehnung der validierten Schwellenwerten zugunsten einer Analyse des Hedges' g nicht mehr klinisch relevant.</p> <p>Ein weiteres Beispiel ist der Zusatznutzenbewertung zum Wirkstoff Cabozantinib (Beschluss vom 05.04.2018). Der mit Responder-Analysen belegte signifikante und klinisch relevante Effekt bei Symptomatik (FKSI-DRS) wäre bei Anwendung des Hedges' g nicht mehr aufzuzeigen.</p> <p>Insgesamt ist festzuhalten, dass das IQWiG in laufenden Verfahren neue Standards an die Validierungsstudien für MIDs bei patientenberichteten Endpunkten eingeführt hat. Diese neuen Anforderungen resultieren jedoch nach eigener Auskunft des IQWiG aus laufenden methodischen Diskussionen und stellen aus der Sicht des vfa keinen neuen, allgemein akzeptierten, wissenschaftlichen Standard dar. Hier wäre es zumindest erforderlich gewesen, zunächst eine konsensorientierte wissenschaftliche Auseinandersetzung unter Einbindung von methodischen Fachexperten (z.B. im Rahmen eines IQWiG im Dialog) durchzuführen und diesen Konsens in den Methoden der Nutzenbewertung zu verankern. Nach Auffassung des vfa ist dies nicht erfolgt, so dass die Vorgehensweise des IQWiG es nicht rechtfertigt, die bislang in den Nutzenbewertungsverfahren angewandten Standards zu ersetzen. Der G-BA sollte daher die</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bislang akzeptierten EQ-5D-VAS-Schwellenwerte für die Responderanalysen (MID 7 und 10) in seinem Beschluss berücksichtigen.</p> <p>Zugleich ist anzumerken, dass auf Grund solcher spontan wirkenden und nicht hinreichend begründeten Änderungen in den Bewertungsstandards, die AMNOG-Bewertungen für die Hersteller zunehmend schwer zu kalkulieren sind. Die Hersteller benötigen jedoch verlässliche Rahmenbedingungen, um neben dem arzneimittel-rechtlichen Zulassungsverfahren auch Marktzugang und Nutzenbewertung in Deutschland sicher planen zu können. Kurzfristige und nicht nachvollziehbare Änderungen der Bewertungsstandards sind unfair und wirken sich häufig zum Nachteil der Hersteller aus. Die Studienplanung und -durchführung, die Datenauswertung und Dossievorbereitung sind ein mehrjährig koordinierter Prozess, der nicht durch unausgelegene Diskussionen und daraus folgende Änderungen bei wichtigen Anforderungen einfach über den Haufen geworfen werden darf. Der G-BA sollte für die Nutzenbewertung verlässliche Rahmenbedingungen sichern und die berechtigten Planungsbelange der pharmazeutischen Unternehmer nicht restlos aus dem Blick verlieren.</p>	
<p>Relevante Nutzenendpunkte nicht anerkannt / IQWiG-Kriterien der Patientenrelevanz nicht sachgerecht</p> <p>Es ist festzuhalten, dass die Daten zum Gesamtüberleben aufgrund der guten Lebenserwartung bei CML-Patienten unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren und folglich sehr wenigen</p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ereignissen noch nicht aussagekräftig sind. Diesen Besonderheiten des Therapiegebietes werden in der Nutzenbewertung des IQWiG jedoch gänzlich ausgeblendet, so dass eine Reihe an zulassungsbegründenden und nutzentragenden Endpunkten aus seiner Bewertung ausgeschlossen werden. So wird der primäre Studienendpunkt „Therapieansprechen“ (Major Molecular Response) nicht herangezogen, da das IQWiG die formellen Kriterien einer Surrogatvalidierung als nicht erfüllt ansieht.</p> <p>Auch der Endpunkt „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ (Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise) wurden seitens des IQWiG als nicht patientenrelevant bezeichnet und folglich ausgeschlossen. Hierbei sieht das IQWiG erst den Übergang in die Blastenkrise als patientenrelevant im Sinne einer Vermeidung von schweren Folgekomplikation an, da diese Phase mit einer Verschlechterung der Symptomatik einhergeht und unbehandelt in kurzer Zeit tödlich verläuft. Ein Übergang in die akzelerierte Phase wird vom IQWiG hingegen als nicht patientenrelevant angesehen, da sei nach Auffassung des IQWiG <i>„kaum mit Symptomen einhergeht“</i>. Dies offenbart wiederholt, dass das IQWiG eine Krankheitsverschlechterung erst dann als patientenrelevant akzeptiert, wenn bereits akut schwerwiegende, irreversible Folgeschäden oder Todesfälle eingetreten sind. Eine solche Interpretation der Patientenrelevanz ist jedoch offensichtlich nicht sachgerecht.</p> <p>Das dogmatische Vorgehen des IQWiG führt insgesamt dazu, dass die Besonderheiten einzelner Erkrankungen sowie die dabei</p>	<p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p> <p><i>Übergang in die Blastenkrise</i></p> <p>Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine separate Auswertung für den Endpunkt vor, sondern ausschließlich eine Auswertung zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“. Diese erfasst neben den Ereignissen zum Übergang in die Blastenkrise auch die Ereignisse zur Transformation in die akzelerierte Phase. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase jedoch kaum mit Symptomen einher. Zudem besteht Unklarheit darüber, ob die Transformation in die akzelerierte Phase valide erhoben werden kann. Laut Studienbericht traten insgesamt zehn Ereignisse auf, wobei die</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
relevanten Endpunkte außer Acht gelassen werden. Dieses Vorgehen ist nach Auffassung des vfa nicht sachgerecht und sollte vom G-BA korrigiert werden.	Transformation der CML in fünf Fällen als Artefakt eingestuft wurde. Somit kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Aussagen zum Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ sind ebenfalls nicht möglich.

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

keine

5.6 Stellungnahme Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	24. September 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib (chronische myeloische Leukämie), Nr. 660, A18-33, Version 1.0, Stand: 29.08.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einleitung</u></p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine myeloproliferative Neoplasie des blutbildenden Systems. Betroffen sind die myeloischen Zellreihen: Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten (bzw. Megakaryozyten) und Erythrozyten (1).</p> <p>Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland wurden im Jahr 2014 13.700 leukämische Neuerkrankungen registriert, 7640 bei Männern und 6060 bei Frauen. Etwa 7 % bzw. 8 % davon wurden als CML klassifiziert (2). Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt im Alter von 55 bis 60 Jahren. Bei Kindern ist CML sehr selten (3).</p> <p>Bei etwa 90 % der CML liegt das Philadelphia-Chromosom (Ph) vor, das durch eine reziproke Translokation von Bruchstücken der Chromosomen 9 und 22 entsteht. Bei der Translation kommt es dann zur BCR-ABL-Genfusion mit Bildung der konstitutiv aktiven Tyrosinkinase BCR-ABL als pathogenes Produkt. Diese genetische Störung der leukämischen Stammzelle bedingt die Dominanz des Ph(+)-Zellklons.</p> <p>Die CML wird in drei Krankheitsphasen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• chronische Phase (CP)• akzelerierte Phase (AP): der Übergang zum Blastenschub, Blastenanteil im Blut 10–30 %;• Blastenkrise (BK): Blastenanteil im Blut > 30 % <p>Zur Behandlung der CP der CML stehen neben Hydroxyurea die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib zur Verfügung. Als einzig kurative Behandlung der CML galt</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bis zur Einführung der TKI die allogene Stammzelltransplantation (SZT) (3). Inwieweit die Therapie mit den TKI bei der CML als kurativ, palliativ oder etwas anderes zu bezeichnen ist, bleibt aktuell noch unklar. De facto haben die TKI die allogene SZT zu 98 % als Standardtherapie der CML abgelöst.</p> <p>Bosutinib ist ein TKI der zweiten Generation und hemmt die pathologisch veränderte BCR-ABL-Kinase, die zur Entwicklung einer CML führt sowie die Aktivität von Kinasen der Src-Familie. Bosutinib hemmt auch die meisten Imatinib-resistenten Formen von BCR-ABL. Andere Tyrosinkinase wie KIT und PDGF-Rezeptoren werden nur minimal gehemmt (4).</p> <p>Bosutinib (Bosulif®) wurde 2013 als ein Orphan-Arzneimittel zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (4). Die Zulassung erfolgte als bedingte Zulassung („conditional marketing authorisation“, CMA) und daher auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten. Als Grund dafür wurde angegeben, dass es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten handelt und ein ungedeckter medizinischer Bedarf („unmet medical need“) besteht (5).</p> <p>Im April 2018 erfolgte die Indikationserweiterung zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP (4). Im Mai 2018 wurde die Orphan-Designation von Bosutinib zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Arzneimittel. Dies erfolgte auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU), nachdem im April 2018 das Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA (European</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur) im Zusammenhang mit der Indikationserweiterung überprüft hat, ob die Kriterien für die Einstufung als Orphan-Arzneimittel noch bestehen (6).</p> <p>Die erste Nutzenbewertung erfolgte 2013. Durch den Orphan-Status galt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens war nicht quantifizierbar, weil die vorgelegten Daten eine Quantifizierung nicht zuließen. Der Beschluss wurde daher bis zum 15. Oktober 2018 befristet (7).</p> <p>Durch die Rücknahme der Orphan-Designation von Bosutinib im März 2018 und die damit wirksam werdende gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde ein neues Bewertungsverfahren vom G-BA initiiert (8).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 7</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 55</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in der Indikation Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP. Die Fragestellung und die vom G-BA festgelegte ZVT sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Der pU stimmt dieser Fragestellung und der ZVT zu und wählt aus den dargestellten Optionen Imatinib als ZVT aus.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bosutinib</p> <table border="1" data-bbox="327 764 1202 943"> <thead> <tr> <th data-bbox="327 764 465 839">Fragestellung</th> <th data-bbox="465 764 898 839">Indikation</th> <th data-bbox="898 764 1202 839">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="327 839 465 943">1</td> <td data-bbox="465 839 898 943">Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase</td> <td data-bbox="898 839 1202 943">Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Ph+ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	<p>Es wird auf die Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verwiesen.</p>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib						
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die aktuellen Leitlinien (3;9) empfehlen alle drei TKI als geeignete Mittel zur Erstlinientherapie, obwohl sich die Verträglichkeitsprofile unterscheiden und die TKI der zweiten Generation (Nilotinib, Dasatinib) die Akzeleration und den Übergang in die Blastenphase möglicherweise etwas mehr hinauszögern, jedoch bisher nicht zu einer nachweislichen Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) geführt haben. Für jüngere Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (Sokal-Score $\geq 0,8$) gibt die NCCN-Leitlinie den TKI der zweiten Generation eine gewisse Präferenz insbesondere aufgrund</p>	<p>In relevanten Leitlinien werden zur Erstlinienbehandlung der Ph+-CML in der chronischen Phase die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib und Nilotinib empfohlen. Der TKI soll dabei anhand des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ausgewählt werden. Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) wird nicht mehr zur der Erstlinientherapie der CML empfohlen. Hydroxycarbamid wird ausschließlich im Rahmen einer initialen oder palliativen zytoreduktiven Therapie eingesetzt. Somit kommen Hydroxycarbamid und Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p>						

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 101</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 13</p>	<p>schnellerer Remission und höheren Raten an guter („major“) molekularer Remission (MMR) sowie aufgrund der früheren Möglichkeit zu Therapiepausen.</p> <p>Die Wahl von Imatinib als ZVT ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da die beiden anderen TKI Nilotinib und Dasatinib auch gegen Imatinib getestet wurden. Es existieren somit – bei aller Vorsicht der Interpretation – indirekte Daten, die zumindest hinsichtlich der Wirksamkeit eine grobe Abschätzung der drei TKI der zweiten Generation erlauben (10). Da Nilotinib und Dasatinib bereits länger für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen und nachweislich zu einem schnelleren molekularen Ansprechen führen als Imatinib, wäre ein direkter Vergleich von Bosutinib mit diesen TKI wünschenswert. Für Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko – also für über 60 % der Patienten der BFORE-Studie – wären Nilotinib oder Dasatinib als Kontrolle aus klinischer Sicht angebrachter (11). Beide Wirkstoffe waren zum Studienbeginn bereits länger auf dem Markt verfügbar und für die Erstlinientherapie zugelassen.</p>	<p>Hinsichtlich des Stellenwerts der TKI untereinander geht aus systematischen Reviews hervor, dass Dasatinib und Nilotinib gegenüber Imatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens zeigen. Demgegenüber konnte jedoch kein konsistenter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in diesen Studien festgestellt werden. Insgesamt liegen keine Erkenntnisse vor, die einen hervorgehobenen Stellenwert eines dieser TKIs hinreichend belegen.</p> <p>Somit stellen Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die genannten Therapieoptionen sind jeweils gleichermaßen geeignet als zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Erstlinientherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph+-CML in der chronischen Phase.</p>
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 95–109</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9–15</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU reicht die Studie BFORE im Vergleich zu Imatinib ein. BFORE ist eine noch laufende, multinationale, offene, randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen (11). Der Beginn der Studie war der 15. Juli 2014, geplantes Ende ist 2020 mit einer fünf Jahre langen Nachbeobachtung der letzten eingeschlossenen Patienten. Eingeschlossen wurden neu (innerhalb der vorangegangenen sechs Monate) diagnostizierte Patienten mit CML in der CP (bestätigt durch den Nachweis von BCR-ABL1-Transkripten), mit Mindestalter von 18 Jahren und ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Performance Status) 0 bis 1 sowie mit adäquater Nieren- und Leberfunktion. 268 Patienten erhielten 400 mg Bosutinib 1 x täglich peroral, 268 Patienten 400 mg Imatinib 1 x täglich peroral. In beiden Studienarmen waren Dosissteigerungen aufgrund ungenügenden Ansprechens oder Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität erlaubt.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die MMR nach zwölf Monaten bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings das Ph-Chromosom und die typischen BCR-ABL-Transkripten (b2a2- und/oder b3a2) nachgewiesen wurden. Diese Population wurde als primäre Analysepopulation für die primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte definiert (modified intent-to-treat (mITT)-Population), weil sie der Zielpopulation von Bosutinib gemäß Zulassung zur Behandlung neu diagnostizierter Ph+ CML entspricht. Von den 536 randomisierten Patienten zählen 487 Patienten (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) zur mITT-Population.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die MMR innerhalb von 18 Monaten; die Dauer des MMR; die komplette zytogenetische Remission (CCyR) innerhalb von zwölf Monaten; das ereignisfreie Überleben (EFS) während der Behandlung und das OS.</p> <p>Patienten mit Ph-Negativität und positiver Nachweis von BCR-ABL1 wurden auch in die Studie eingeschlossen, nicht aber beim primären Endpunkt berücksichtigt. Ph-negative Patienten (d. h. mit 0 von 10 bis 99 Ph+ Metaphasen zu Studienbeginn) sowie solche mit unbekanntem Ph-Status und/oder atypischen Transkripten wurden nur in die Sicherheitsanalysen eingeschlossen (ITT-Population).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="163 948 286 1054">IQWiG Dossier- bewertung, S. 9–10</p> <p data-bbox="163 1310 286 1386">Dossier pU Modul 4A, S. 90</p>	<p data-bbox="327 411 831 440"><u>Bewertung der vorgelegten Evidenz</u></p> <p data-bbox="327 461 1209 794">Nach der WHO-Klassifikation wird CML durch das Vorhandensein des Ph-Chromosoms bzw. des BCR-ABL1-Rearrangements gekennzeichnet (1). Bei 5–10 % der CML-Patienten in der CP kommen variante Ph-Translokationen vor, an denen neben den Chromosomen 9 und 22 ein oder mehrere weitere Chromosomen beteiligt sein können. Auch ein unauffälliger Karyotyp kann vorkommen. Manche dieser Aberrationen sind zytogenetisch nicht sichtbar. Das BCR-ABL1-Gen kann aber mit molekulargenetischen Methoden nachgewiesen werden. In solchen Fällen liegt eine Ph-negative, BCR-ABL1-positive CML vor (12).</p> <p data-bbox="327 815 1209 914">In der BFORE-Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen der Nachweis von BCR-ABL1-Transkripten erfolgt ist. Der Nachweis des Ph-Chromosoms erfolgte erst nach Randomisierung.</p> <p data-bbox="327 935 1209 1337">Die AkdÄ möchte auf die inkorrekte Beschreibung der Einschlusskriterien der BFORE-Studie durch das IQWiG hinweisen. Die Patienten, die in der ITT-Population, aber nicht in der mITT-Population eingeschlossen wurden, hatten entweder atypische BCR-ABL1-Transkripte oder der Nachweis des Ph-Chromosoms fehlte. Es kann daher nicht sicher angenommen werden, dass alle diese Patienten Ph-negativ waren. Von einer Teilpopulation mit „Mutation des Philadelphia-Chromosoms“ zu sprechen ist daher eine bereits in sich fehlerhafte Formulierung. Auch wurde nach der Randomisierung nicht das Vorliegen der Mutation des Ph-Chromosoms bestimmt, sondern der Nachweis des Ph-Chromosoms erbracht.</p>	<p data-bbox="1229 411 2083 847">Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde. Es wurden je 268 Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert, von diesen wurde bei 246 Patienten im Bosutinib-Arm und bei 241 Patienten im Imatinib-Arm das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Patienten mit nachgewiesenem Philadelphia-Chromosom betrachtet.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 8	<p>Die BELA-Studie (13) wurde für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. BELA verglich Bosutinib in der Dosierung (500 mg/Tag) mit Imatinib an Patienten mit neu diagnostizierter CML.</p> <p>Auch wenn die Daten der BELA-Studie bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv erhoben wurden, können sie wegen einer nicht zulassungskonformen Bosutinib-Dosierung und dem unklaren Einfluss der höheren Dosis auf Wirksamkeit und Sicherheit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden und auch nicht indirekt vergleichend und unter Sicherheitsaspekten betrachtet werden. So haben mehr Patienten in der BFORE-Studie kardiovaskuläre Vorerkrankungen als in der BELA-Studie. Daher erscheint das Heranziehen der BELA-Studie bezüglich der Endpunkte Sicherheit und unerwünschte Ereignisse (UE) nicht zweckmäßig.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 112–209</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 16–19</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der pU schließt folgende Endpunkte in die Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Ansprechen: molekulares Ansprechen, zytogenetisches Ansprechen • Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/BK) • EFS 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 40–46</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D) • gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) • UE: Gesamtrate UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), zum Therapieabbruch führende UE und UE von besonderem Interesse. <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte Ansprechen, EFS, Gesamtrate UE nicht und die Endpunkte Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/BK) und UE von besonderem Interesse nur teilweise ein.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte – mit Ausnahme von Mortalität und dem Übergang in die BK – sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der auf 28 Tage verkürzten Nachbeobachtung mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand sind die Beobachtungszeiten zudem (aus unklaren Gründen) unter Bosutinib ca. zehn Wochen länger als unter Imatinib.</p> <p>Das Ansprechen auf die Therapie – molekulares Ansprechen (MMR) und zytogenetisches Ansprechen (CCYR) – werden vom pU als patientenrelevante Endpunkte dargestellt und begründet durch ihren</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 41	<p>Stellenwert als prädiktiver Faktor für andere, womöglich später auftretende patientenrelevante Endpunkte. Da der Nachweis ihrer Patientenrelevanz fehlt, stuft das IQWiG diese Endpunkte als Surrogatendpunkte ein.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass der pU keine systematische Validierung dieser Surrogate (z. B. bezüglich der Korrelation mit dem Endpunkt OS oder Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase) vorlegt. Auch in der Literatur finden sich aus Sicht der AkdÄ keine ausreichenden Hinweise oder Belege, dass das OS (oder auch nur das EFS) unter den TKI der zweiten Generation im Vergleich zu Imatinib verbessert wird, obwohl sie nachweislich zur verbesserten MMR, CCyR und auch kompletten molekularen Remission (CMR) führen (10;14;15). Ob das nur an den zu kurzen Beobachtungszeiten in den bisherigen Studien liegt oder ob doch die Nebenwirkungsprofile der TKI der zweiten Generation hierbei eine Rolle spielen, lässt sich derzeit nicht beurteilen. Dies ist aus klinischer Sicht das zentrale Defizit der bisherigen Fachliteratur zu den TKI der zweiten Generation.</p> <p>Das häufig angeführte Argument, dass die TKI der zweiten Generation allein deswegen Vorteile böten, weil mit ihnen aufgrund des schnelleren Erreichens molekularer Remission die Therapieführung optimaler gestaltet werden könne (bezüglich Dosisanpassung, Therapiepausen und -abbrüche), ist zwar eine plausible Hypothese; dieser Aspekt wird in der BFORE-Studie jedoch nicht untersucht. Auch legt der pU im Rahmen der Nutzenbewertung keine weiteren Belege für diese Hypothese vor, sodass sie als nicht bewiesen angesehen werden muss.</p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p> <p><u>Es wird zudem auf die Kommentierung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verwiesen.</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Nichtberücksichtigung der Daten zur molekularen und zytogenetischen Remission als valide, patientenrelevante Endpunkte ist unter formalen Gesichtspunkten aus Sicht der AkdÄ daher nachvollziehbar. In der qualitativen Zusammenschau der Bewertung sollten sie jedoch berücksichtigt werden. Im Vergleich zu Imatinib erscheint durch das schnellere Erreichen einer molekularen Remission ein patientenrelevanter Zusatznutzen möglich, aktuell liegen jedoch hierfür keine validen Daten vor, die den Vorteil eindeutig belegen. Die Erhebung solcher Daten sollte gefordert werden.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 113–115</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 20</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p>In der BFORE-Studie wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Aus Sicht der AkdÄ ist der Zeitraum der Beobachtung zu kurz, um eine Bewertung zu diesem Endpunkt abgeben zu können.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP oder in die BK)</u></p> <p>Das IQWiG schließt nur den Übergang in die BK, nicht aber den Übergang in die AP als patientenrelevanten Endpunkt ein. Dazu liegen keine verwertbaren Daten vor. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p> <p><u>EFS</u></p> <p>Das IQWiG schließt diesen kombinierten Endpunkt nicht ein, da einzelne Komponenten als separate Endpunkte betrachtet werden</p>	<p><i>Übergang in die Blastenkrise</i></p> <p>Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine separate Auswertung für den Endpunkt vor, sondern ausschließlich eine Auswertung zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“. Diese erfasst neben den Ereignissen zum Übergang in die Blastenkrise auch die Ereignisse zur Transformation in die akzelerierte Phase. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase jedoch kaum mit Symptomen einher. Zudem besteht Unklarheit darüber, ob die Transformation in die akzelerierte Phase valide erhoben werden kann. Laut Studienbericht traten insgesamt zehn Ereignisse auf, wobei die Transformation der CML in fünf Fällen als Artefakt eingestuft wurde.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 139–147</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p> <p>Dossier pU Modul 4A,</p>	<p>und die restlichen als nicht patientenrelevant eingestuft werden. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p> <p><u>Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)</u></p> <p>Der pU legt dazu Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor, die allerdings in der BFORE-Studie nicht präspezifiziert waren. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung wird primär eine Minimal Important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten herangezogen. Zusätzlich erfolgt eine Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MID von ≥ 7 für Bosutinib vs. Imatinib (mITT-Population): Hazard Ratio (HR) 1,02; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,77–1,36; $p = 0,8995$ • MID von ≥ 10 für Bosutinib vs. Imatinib (mITT-Population): HR 1,01; 95 % CI 0,75–1,36; $p = 0,9705$ <p>Die Festlegung der MID auf 7 Punkte für den EQ-5D VAS wird vom IQWiG für methodisch unzureichend validiert eingeschätzt. Das IQWiG verwendet stattdessen die Mittelwertdifferenz (MD).</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD 0,65; 95 % CI –2,28 bis 3,58; $p = 0,664$ <p>Aus Sicht der AkdÄ ist dieser Endpunkt aufgrund des fehlenden statistisch signifikanten Unterschieds in beiden Auswertungen nur sekundär relevant.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	<p>Somit kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Aussagen zum Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ sind ebenfalls nicht möglich.</p> <p><u>Es wird zudem auf die Kommentierung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verwiesen.</u></p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 148–175</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<p>Die Bewertung erfolgte gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu). Der pU betrachtet als maßgeblich für jede der Subskalen und Summenskalen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert um mindestens eine bestimmte MID. Er legt Daten zu den fünf Subskalen und zum Gesamtscore des FACT-Leu sowie auch Auswertungen zum FACT-G und zum Trial Outcome Index (TOI) (Subskalen PWB, FWB und Leu) vor.</p> <p>Das IQWiG zieht für die Ableitung des Zusatznutzens ausschließlich den FACT-Leu-Gesamtscore heran, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Methodisch werden die verwendeten MID vom IQWiG nicht akzeptiert und in erster Linie MD herangezogen.</p> <p>Beide Auswertungen zeigen keinen signifikanten Unterschied.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 176–209</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 20–21; S. 45–46</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Als Schadensendpunkte zieht der pU folgende Endpunkte der Studie heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle • Gesamtrate UE • SUE • schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse (häufige UE und SUE und Klasseneffekte): Ausschlag; Beeinträchtigung der Leberfunktion; 	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Insgesamt traten bei 98,0 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 96,3 % der Patienten im Imatinib-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.</p> <p>Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib zeigte sich in den Ergebniszeitanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3; HR = 1,63 [1,28; 2,07], $p < 0,001$). Im Bosutinib-Arm traten bei 65,4 % der Patienten</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Beeinträchtigung der Nierenfunktion; Erguss; gastrointestinales Ereignis; Hämorrhagie; Hypersensitivität; Hypertonie; Infektion; kardiales Ereignis; Myelosuppression; Ödem; vaskuläres Ereignis</p> <p>Das IQWiG zieht die Gesamtrate der UE nicht heran, da in der Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Dabei bezieht das IQWiG nur die mITT-Population ein. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p> <ul style="list-style-type: none"> • SUE: Bosutinib vs. Imatinib: 26,8 % der Patienten vs. 19,7 %; HR 1,36; 95 % CI 0,93–1,97; p = 0,112 • schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 65,4 % vs. 48,1 %; HR 1,63; 95 % CI 1,28–2,07; p < 0,001 • Therapieabbruch aufgrund von UE: 19,5 % vs. 11,3 %; HR 1,70; 95 % CI 1,06–2,73; p = 0,025 <p>Des Weiteren folgt das IQWiG nur teilweise der Auswahl des pU bezüglich der UE von besonderem Interesse, weil der pU diese auf Basis von Häufigkeiten in der BFORE-Studie und ihrer besonderen Relevanz im Zusammenhang mit der vorliegenden Indikation identifiziert. Das IQWiG weist darauf hin, dass die vom pU vorgelegten UE von besonderem Interesse erst im Studienbericht aber nicht bereits im Studienprotokoll oder im Statistical Analysis Plan (SAP) zusammengestellt wurden. Da die Operationalisierung der vom pU vorgelegten UE von besonderem Interesse somit nicht eindeutig präspezifiziert war, wurden diese nur dann vom IQWiG herangezogen, wenn die Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse in der Studie zeigt, dass die jeweils vom pU zugrunde gelegten UE das für diese Bewertung ausgewählte spezifische UE hinreichend</p>	<p>und im Imatinib-Arm bei 48,1 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf.</p> <p>Im Detail zeigten sich bei den spezifischen UEs statistisch signifikante Nachteile von Bosutinib hinsichtlich der Endpunkte, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)“.</p> <p>Weiterhin lagen statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten „Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Ausschlag“, „Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Herzkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“ vor, allerdings auf Basis weniger Ereignisse.</p> <p>Für die spezifischen UEs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sowie „Ödem“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Bosutinib. Vor dem Hintergrund einer langen Therapiedauer haben diese spezifischen UEs einen besonderen Stellenwert für Patienten.</p> <p>Bezüglich des Endpunktes Abbruch wegen UEs lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor (HR = 1,70 [1,06; 2,73], p = 0,025). Unter Therapie mit Bosutinib haben 19,5 % der Patienten und unter Therapie mit Imatinib 11,3 % der Patienten abgebrochen. Am häufigsten führten UE in der SOC „Untersuchungen“ zum Therapieabbruch. Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ betraf dies hauptsächlich die PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Die Gesamtzahl der Therapieabbrüche ist bei Imatinib allerdings höher als bei Bosutinib, was auf die erhöhte</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gut abbilden. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu. Auf Basis dieser Methodik zieht das IQWiG folgende UE vom besonderen Interesse heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bosutinib vs. Imatinib: 82,5 % vs. 63,6 %; HR 1,99; 95 % CI 1,61–2,47; $p < 0,001$ • Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3): 8,1 % vs. 0,8 %; HR 9,99; 95 % CI 2,33–42,75; $p < 0,001$ • Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3): 26,0 % vs. 4,2 %; HR 6,86; 95 % CI 3,52–13,37; $p < 0,001$ • Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3): 10,2 % vs. 4,6 %; HR 2,32; 95 % CI 1,14–4,72; $p = 0,017$ • Ödem: 13,4 % vs. 41,4 %; HR 0,24; 95 % CI 0,16–0,35; $p < 0,001$ • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: 33,7 % vs. 59,0 %; HR 0,39; 95 % CI 0,30–0,51; $p < 0,001$ • Ausschlag: 21,5 % vs. 13,0 %; HR 1,79; 95 % CI 1,15–2,79; $p = 0,009$ • Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3): 8,9 % vs. 4,2 %; HR 2,22; 95 % CI 1,05–4,69; $p = 0,032$ • Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3): 4,1 % vs. 0,8 %; Relatives Risiko 4,90; 95 % CI 1,08–22,12; $p = 0,023$ <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Begrenzung der Population auf Ph+ (mITT-Population) erscheint aus Sicht der AkdÄ sinnvoll (dies entspricht etwa 91 % der primär rekrutierten Patienten) und gemäß Zulassung für Bosutinib auch</p>	<p>Abbruchrate aufgrund des Therapieversagens von Imatinib zurückzuführen ist.</p> <p>In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor. Hinsichtlich der spezifischen UEs lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUEs) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>geboten. Die UE werden hingegen vom pU in der Gesamtpopulation (Safety Population, ITT-Population) bewertet – das erscheint nicht adäquat. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass auch die Sicherheitsendpunkte ausschließlich in der mITT-Population betrachtet werden sollten.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Vorteil für Bosutinib bei den Endpunkten Ödeme und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, die von der Wertigkeit als nicht schwerwiegend oder schwer eingeordnet werden. Dem gegenüber stehen als Nachteil für Bosutinib die höheren Raten an schweren UE (CTCAE \geq 3), Diarrhöen (CTCAE \geq 3), Leberfunktionsstörungen (CTCAE \geq 3), Lipasenerhöhungen (CTCAE \geq 3), Thrombozytopenien (CTCAE \geq 3) und Herzerkrankungen (CTCAE \geq 3), die vom IQWiG als schwerwiegend/schwer eingeschätzt werden.</p> <p>Unter Bosutinib traten insgesamt mehr und schneller UE auf als unter Imatinib. Das Nebenwirkungsprofil der beiden TKI unterscheidet sich deutlich. Einzelne UE waren auch unter Imatinib häufiger. Die spezifischen UE unter Bosutinib, insbesondere die gastrointestinalen UE sowie die Veränderung der Leberwerte, waren zwar teilweise vom CTCAE-Grad \geq 3 und somit formal schwer, in der Regel jedoch nach Absetzen rasch wieder abklingend und selbstlimitierend. Inwieweit diese UE tatsächlich als „schwer“ im engeren Sinne (z. B. aufgrund von bleibenden Schäden/Beeinträchtigung, vermehrten Krankenhauseinweisungen, zusätzlicher ärztlicher Betreuung) zu werten sind, erscheint aus Sicht der AkdÄ fraglich.</p> <p>Die UE sind aus Sicht der AkdÄ dann als relevant für die Gesamtbeurteilung einzustufen, wenn sie messbar zu einer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Verschlechterung der Lebensqualität geführt haben oder bei einem Teil der Patienten lang anhaltende Schäden verursacht haben. Beides ist nicht der Fall, wobei die Rate der UE mit bleibenden oder langdauernden Folgen vom pU nicht getrennt ausgewertet wird. Die Daten zur Lebensqualität bieten aber zumindest keine Hinweise auf deutlich stärkere Beeinträchtigung durch Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.</p> <p>Der Vorteil von Bosutinib bezüglich der Augensymptomatik ist aus Sicht der AkdÄ klinisch nicht relevant, da Periorbitalödeme von den Patienten meistens gut toleriert werden. Dies gilt auch für Ödeme, da sie meist vom Grad ≤ 2 sind.</p> <p>Unter Bosutinib gab es in beiden Studien mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE, jedoch unter Imatinib mehr Therapieabbrüche wegen unzureichenden Ansprechens.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>In der Zusammenschau der Daten liegen aufgrund der schnelleren molekularen Remission – deren genaue Bedeutung zurzeit unklar ist – indirekte Anhaltspunkte für einen möglichen Zusatznutzen von Bosutinib bezüglich patientenrelevanter Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte vor. Das genaue Ausmaß dieses Zusatznutzens lässt sich anhand der vorgelegten Daten jedoch nicht abschließend bewerten. Es liegt eine mäßige Ergebnissicherheit vor aufgrund der Ergebnisse einer RCT mit hohem Verzerrungspotenzial und Betrachtung von Surrogatendpunkten.</p> <p>Aufgrund des hohen Schadenspotenzials liegen Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen von Bosutinib vor. Auch hierzu ist die Ergebnissicherheit als mäßig einzustufen.</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) liegen aus der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie BFORE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Imatinib) vor.</p> <p>Die Daten zum Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten wird jedoch als zu kurz eingeschätzt, um im vorliegenden Anwendungsgebiet eine</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bei Gegenüberstellung der positiven und negativen Aspekte kommt die AkdÄ zu dem Schluss, dass für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib kein Zusatznutzen besteht. Die AkdÄ stimmt damit nicht der Bewertung des IQWiG zu.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses, um die endgültigen Ergebnisse der BFORE-Studie für die erneute Nutzenbewertung einbeziehen zu können.</p>	<p>abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens vornehmen zu können. In der Endpunktkategorie Morbidität lässt sich anhand der vorliegenden Daten ebenfalls kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf.</p> <p>Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) einen statistisch signifikanten Nachteil von Bosutinib. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die Nachteile bei den schweren unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3, insbesondere die Lebertoxizität, werden zwar als relevant, aber nicht als derart gravierend eingestuft, als dass in der Gesamtbewertung aller Endpunkte die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA deshalb auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV fest, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.</p>
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Bosutinib im Vergleich zur ZVT des G-BA bei neu diagnostizierter Ph+ CML kein Zusatznutzen.</p>	<p><u>Es wird auf die Kommentierung zu Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens verwiesen.</u></p>

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016; 127: 2391-2405.
2. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_inhalt.html. Letzter Zugriff: 14. September 2018.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2018.
4. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
5. European Medicines Agency (EMA): Bosulif® - Bosutinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). Procedure No. EMEA/H/C/002373, EMA/70979/2013. London, 17. Januar 2013.
6. European Medicines Agency (EMA): Bosulif® - Bosutinib: Withdrawal Assessment Report - Orphan Maintenance: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_report_on_maintenance_of_orphan_designation/human/002373/WC500248797.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). Treatment of chronic myeloid leukaemia EU/3/10/762 (EMA/OD/160/09), EMA/214220/2018. London, 23. April 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). 17. Oktober 2013.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5106/2018-07-05_AM-RL-XII_Bosutinib_Aufhebung-Befristung_D-064_TrG.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). 5. Juli 2018.
9. Radich JP, Deininger M, Abboud CN et al.: Chronic myeloid leukemia, Version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 1108-1135.
10. Yun S, Vincelette ND, Segar JM et al.: Comparative effectiveness of newer tyrosine kinase inhibitors versus imatinib in the first-line treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia across risk groups: A systematic review and meta-analysis of eight randomized trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016; 16: e85-94.
11. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al.: Bosutinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: Results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 231-237.
12. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A et al.: Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118: 6760-6768.
13. Brummendorf TH, Cortes JE, de Souza CA et al.: Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 2015; 168: 69-81.

14. Douxfils J, Haguet H, Mullier F et al.: Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016; 2(5): 625-632.
15. Gurion R, Raanani P, Vidal L et al.: First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2016; 55: 1077-1083.

5.7 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	24. September 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib / Bosulif®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 03.09.2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Berichte – Nr. 660 zu Idelalisib gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung der chronischen lymphatischen Leukämie und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerfO zu o.g. Nutzenbewertung Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung des IQWiG zu Bosutinib berücksichtigt zur Bewertung der Wirksamkeit von Bosutinib die folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none">- Gesamtüberleben (OS)- Übergang in die Blastenkrise- Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)- Gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu)- Nebenwirkungen <p>Das IQWiG folgte in seiner Bewertung nicht der Einschätzung des pU, dass die Endpunkte molekulares und zytogenetisches Ansprechen patientenrelevant sind. Darüber hinaus wird auf Seite 41 des Bewertungsberichtes angemerkt, dass die Patientenrelevanz der Endpunkte als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte ebenfalls unklar sei und daher die Ergebnisse nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib einbezogen werden.</p> <p>Dem ist zu widersprechen. Das Erreichen eines vollständigen zytogenetischen Ansprechens und eines guten molekularen Ansprechens bzw. einer tiefen molekularen Remission sind zentrale Therapieziele im vorliegenden Anwendungsgebiet. Wie im Folgendem dargelegt, belegen Studien die Patientenrelevanz dieser Endpunkte. Diese sind daher bei der Bewertung von Bosutinib im Therapiegebiet der chronischen myeloischen Leukämie zu berücksichtigen.</p> <p>Da das Erreichen der Therapieziele für den Patienten in der Regel nicht unmittelbar spürbar ist, ergibt sich die Patientenrelevanz des Endpunktes</p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weniger aus der direkten, physischen Erfahrbarkeit für den Patienten, als vielmehr aus seiner gesundheitsbezogenen, prognostischen Bedeutung. Die fehlende Wahrnehmbarkeit des Therapieerfolgs ist durch die besondere Situation bei der Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie bedingt: So ist die Erkrankung in der chronischen Phase bei circa 50% der Patienten asymptomatisch (1). Die Diagnose wird meist zufällig anhand einer Routineblutbildkontrolle gestellt. Bei anderen Patienten treten milde, eher unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust oder splenomegal bedingte Oberbauchbeschwerden auf (2-4). Wie die Erkrankung selbst, so ist auch das Ansprechen auf die Therapie deshalb für viele Patienten nicht unmittelbar spürbar. Nichtsdestotrotz ist eine effektive Reduktion der Krankheitsaktivität für die Kontrolle des Progressionsrisikos und das Überleben des Patienten essentiell. So verweisen gängige aktuelle Leitlinien auf das Ansprechen als Marker für den Therapie-Erfolg oder das Therapie-Versagen (5-8). Ein Nicht-Erreichen dieser Kenngrößen zu einem bestimmten Zeitpunkt ist direkt assoziiert mit einer Verschlechterung des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überlebens, wodurch den Parametern eine große Relevanz in der Behandlung von an CML erkrankter Patienten zu Teil wird (9).</p> <p>Dabei stellt das Erreichen eines vollständigen zytogenetischen Ansprechens (CCyR) einen der wichtigsten verlaufsabhängigen Parameter dar, da ein klarer Zusammenhang zwischen zytogenetischer Remission und Prognose besteht (10-12). Zahlreiche Studien belegen den prädiktiven Wert einer frühen CCyR für das Gesamtüberleben sowie die Freiheit von der Krankheitsprogression (13-20). So hatten in der IRIS-Studie 97% der Patienten, die nach 12 Monaten unter der Therapie mit Imatinib eine CCyR erreicht hatten, nach fünf Jahren noch keinen Krankheitsprogress erlitten, während dies bei nur 81% der Patienten ohne zytogenetisches Ansprechen der Fall war ($p < 0,001$) (10). Eine</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spätere Analyse zeigte außerdem, dass das Erreichen einer CCyR zu diesem Zeitpunkt mit einem verlängerten Gesamtüberleben assoziiert ist ($p < 0,001$) (21). Auch in einer Untersuchung von de Lavallade und Kollegen war das Erlangen einer CCyR nach 12 Monaten Imatinib-Behandlung prädiktiv für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben nach fünf Jahren (98% vs. 74%, $p = 0,03$ bzw. 96% vs. 74%, $p = 0,007$) (14). Hanfstein et al. konnten anhand von Ergebnissen aus der CML-IV-Studie zeigen, dass das Erreichen einer CCyR nach 6 Monaten ebenfalls mit einer verbesserten Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben verbunden ist. Während die 5-Jahres-Überlebensrate für Patienten mit CCyR nach 6 Monaten 97% betrug, lag sie in der Gruppe ohne CCyR bei lediglich 91% ($p = 0,015$) (15). Auch andere Studien belegen die Korrelation zwischen dem Erreichen einer vollständigen zytogenetischen Remission und dem Gesamtüberleben sowie dem progressionsfreien Überleben, wobei der Zusammenhang unabhängig vom eingesetzten Wirkstoff ist (16-18).</p> <p>Das Erreichen der CCyR ist zwar einer der wichtigsten Meilensteine des Ansprechens, allerdings besteht auch bei Patienten in zytogenetischer Remission noch ein relevantes Risiko, die CCyR wieder zu verlieren und letztendlich eine Krankheitsprogression zu erleiden. Erst mit dem Erreichen eines guten molekularen Ansprechens (MMR) oder einer tiefen molekularen Remission (DMR, MR^{4,0}, MR^{4,5} und MR^{5,0}) wird das Risiko eines Rückfalls soweit kontrolliert, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit ein stabiler Langzeitverlauf erwartet werden kann (9;12;22-29).</p> <p>In der jüngeren Vergangenheit hat sich daher zunehmend das molekulare Ansprechen als prädiktiver Marker etabliert. Einige Studien zeigen, dass ein tiefes molekulares Ansprechen direkt mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist (29-31).</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Imatinib in der ersten Behandlungslinie sowie nachfolgender Behandlung mit TKI der zweiten Generation (in 17% der Fälle) und einer Nachbeobachtungszeit von 6 Jahren bei Erreichen einer MMR nach 12 Monaten ein besseres Gesamtüberleben haben (OS = 94%), im Vergleich zu Patienten, die diesen Meilenstein nicht erreicht hatten (OS = 84%). Im Rahmen dieser Studie konnte zudem gezeigt werden, dass das Erreichen einer MR^{4,0} nach 24 Monaten einen Leukämie-abhängigen Überlebensvorteil (LDS) von 7% hat (100% LDS für \leq MR^{4,0} vs. 93% LDS für \geq MR^{4,0}) (32).</p> <p>Des Weiteren geht aus der deutschen CML IV Studie hervor, dass eine bestätigte MR^{4,5} nach 4 Jahren Therapie mit einer signifikant höheren Überlebensrate assoziiert ist, im Vergleich zu Patienten mit 1% - 0,1% BCR-ABL Last (8-Jahre OS 92% vs. 83% ohne MR^{4,5}) (30). Hierbei konnte ebenfalls gezeigt werden, dass kein Patient mit MR^{4,5} und einer medianen Beobachtungszeit von 3 Jahren einen Progress in die BC/AP erlitt. Hingegen hatten Patienten mit einer CyCR, MMR bzw. MR^{4,0} und einer Beobachtungszeit von 3,8-4,7 Jahre deutlich häufiger einen Progress (CyCR = 13 Patienten, MMR = 9 Patienten und MR^{4,0} = 1 Patient) (30).</p> <p>Ebenso zeigten Falchi et al. in einer 483 Patienten umfassenden Studie, dass Patienten mit einem molekularen Ansprechen von \leq MR^{4,5} im Vergleich zu Patienten mit MMR oder $>$ MMR einen Vorteil in Bezug auf Gesamtüberleben (OS, 96,3% vs. 86,9% und 78,8%) und Progression (0,46% vs. 4,9 % und 3,1%) haben (31)</p> <p>Das Therapieansprechen besitzt somit eine herausragende Bedeutung für Prognose und individuelle Lebensplanung des Patienten und ist in höchstem Maße patientenrelevant. Umgekehrt stellt das Ausbleiben bzw.</p>	

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Verlust des Ansprechens auf die Behandlung eine unbedingte Indikation zum Therapiewechsel dar (2;9;33-35).</p> <p>Tatsächlich hat der Gemeinsame Bundesausschuss das molekulare, zytogenetische und hämatologische Ansprechen als Endpunkte in eine vorherige Nutzenbewertung von Bosutinib für die Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie, die mit mindestens einem Tyrosinkinase-Inhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, aufgenommen. (36-37).</p>	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Baccarani M, Dreyling M. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010 May;21 Suppl 5:v165-v167.
- (2) DGHO Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). www.dgho-onkopedia.de. 2017 Jan.
- (3) Hochhaus A, Berger U, Hehlmann R. Chronische myeloische Leukämie. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie. 2.Auflage. UNI-MED Verlag AG; 2004.
- (4) Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol* 2012 Nov;87(11):1037-45.
- (5) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al (2013) European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* p. 872-84.
- (6) Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al (2017) Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up p. *Ann Oncol* (2017) 28 (suppl 4): iv41–iv51.
- (7) NCCN (2018) National Comprehensive Cancer Network nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml_blocks.pdf.
- (8) Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2013. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@_@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf.
- (9) Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de LH, Reid AG, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008 Dec 1;112(12):4437-44.
- (10) Kantarjian H, Cortes J. Considerations in the management of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 2011 Apr 20;29(12):1512-6.
- (11) Quintas-Cardama A, Cortes JE, Kantarjian HM. Early cytogenetic and molecular response during first-line treatment of chronic myeloid leukemia in chronic phase: long-term implications. *Cancer* 2011 Dec 1;117(23):5261-70.
- (12) Radich JP. Measuring response to BCR-ABL inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2012 Jan 15;118(2):300-11.
- (13) Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006 Dec 7;355(23):2408-17.
- (14) de LH, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2008 Jul 10;26(20):3358-63.
- (15) Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012 Sep;26(9):2096-102.
- (16) He H, Shen Y, Zhu Y, Chen S. Prognostic analysis of chronic myeloid leukemia in Chinese population in an imatinib era. *Front Med* 2012 Jun;6(2):204-11.
- (17) Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Faderl S, et al. The achievement of an early complete cytogenetic response is a major determinant for outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* 2011 Oct 27;118(17):4541-6.

- (18) Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG, et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood* 2013 Jun 13;121(24):4867-74.
- (19) Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch N et al., Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon-alpha in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1634–1642.
- (20) David Marin, Amr R. Ibrahim, Claire Lucas, Gareth Gerrard, Lihui Wang, Richard M. Szydlo, Richard E. Clark, Jane F. Apperley, Dragana Milojkovic, Marco Bua, Jiri Pavlu, Christos Paliompeis, Alistair Reid, Katayoun Rezvani, John M. Goldman, and Letizia Foroni, Assessment of BCR-ABL1 Transcript Levels at 3 Months Is the Only Requirement for Predicting Outcome for Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Tyrosine Kinase Inhibitors, *JCO*, VOLUME 30 _ NUMBER 3 _ JANUARY 20 2012
- (21) Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood* 2006 Sep 1;108(5):1478-84.
- (22) Hughes TP, Branford S. Monitoring disease response to tyrosine kinase inhibitor therapy in CML. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;477-87.
- (23) Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2005 May 1;11(9):3425-32.
- (24) Hochhaus A, Muller MC, Radich J, Branford S, Kantarjian HM, Hanfstein B, et al. Dasatinib-associated major molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following imatinib failure: response dynamics and predictive value. *Leukemia* 2009 Sep;23(9):1628-33.
- (25) Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010 Nov 11;116(19):3758-65.
- (26) Iacobucci I, Saglio G, Rosti G, Testoni N, Pane F, Amabile M, et al. Achieving a major molecular response at the time of a complete cytogenetic response (CCgR) predicts a better duration of CCgR in imatinib-treated chronic myeloid leukemia patients. *Clin Cancer Res* 2006 May 15;12(10):3037-42.
- (27) Paschka P, Muller MC, Merx K, Kreil S, Schoch C, Lahaye T, et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha. Low levels of residual disease are associated with continuous remission. *Leukemia* 2003 Sep;17(9):1687-94.
- (28) Press RD, Galderisi C, Yang R, Rempfer C, Willis SG, Mauro MJ, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. *Clin Cancer Res* 2007 Oct 15;13(20):6136-43.
- (29) Etienne et al. (2014) Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica* 2014; 99: 458–464.
- (30) Hehlmann R, Müller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-Study IV. *J Clin Oncol* 2014; 32: 415–423.
- (31) Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, Verma D, Quintás-Cardama A, O'Brien S et al., Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013; 88: 1024–1029.

- (32) Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia* 2015; 29: 1823–1831.
- (33) Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012 Oct;23 Suppl 7:vii72-vii77.
- (34) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Chronic Myelogenous Leukemia. Version 3.2013. www.nccn.org. 2012 Nov 26.
- (35) Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 2013 Aug 8;122(6):872-84.
- (36) Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib. www.g-ba.de. 2013 Oct 17.
- (37) Pfizer Pharma GmbH. Fachinformation Bosulif. 2013 Mar.

5.8 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	DGHO
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif®)
Stellungnahme von	<i>DGHO</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Bosutinib (Bosulif®) ist das dritte Verfahren zu neuen Arzneimitteln bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML), das zweite Verfahren zu Bosutinib. In diesem Verfahren geht es um die Zulassung von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP). Der G-BA hat Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>I.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Bosutinib</p> <table border="1" data-bbox="165 903 1281 1152"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase</td> <td>Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>II.</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib	gering	Anhaltspunkt	geringer	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib	gering	Anhaltspunkt	geringer	Anhaltspunkt												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Bosutinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der zweiten Generation. Er ist der vierte zugelassene TKI für die Erstlinientherapie von CML-Patienten in der chronischen Phase. • Basis der frühen Nutzenbewertung ist BFORE, eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Bosutinib (400 mg/Tag) versus Imatinib (400 mg/Tag). • Bosutinib führt zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen, nicht zu einer Erhöhung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebensrate. Die Gesamtüberlebensrate liegt in beiden Studienarmen nach 2 Jahren bei >96%. • Tiefe molekulare Remissionen sind Voraussetzung für ein kontrolliertes Absetzen des TKI und für ein langes rezidivfreies Überleben. Das Erreichen einer guten molekularen Remission ist ein patientenrelevanter Endpunkt. • Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Bosutinib insgesamt häufiger als unter Imatinib auf, einzelne Nebenwirkungen waren seltener. Einige der Bosutinib-assoziierten Nebenwirkungen, wie z. B. die Diarrhoe, sind zeitlich begrenzt und selbstlimitiert. • Eine frühere Studie (BELA) zum Vergleich von Bosutinib (500 mg) versus Imatinib (400 mg) war negativ in Bezug auf den primären Endpunkt der kompletten zytogenetischen Remission (CCyR). • Der für Bosutinib gegenüber Imatinib gesehene Vorteil liegt im Bereich des Vorteils von Nilotinib (ENESTnd-Studie) und Dasatinib (Dasision-Studie) gegenüber Imatinib. Daten zum direkten Vergleich von Bosutinib mit anderen Zweitgenerations-TKI liegen nicht vor. 	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erkranken jährlich etwa 1.000 bis 1.200, in der Schweiz und in Österreich jährlich etwa 100-120 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Bei Kindern ist die CML sehr selten.</p> <p>Die CML ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion definiert diese Leukämie. Mit der Einführung von Imatinib wurde die Behandlung der CML revolutioniert. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet [1, 2]. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,7%, weniger als die Hälfte der Todesfälle sind CML-assoziiert [3]. Damit hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen. Die Prävalenz der CML steigt bei konstanter Inzidenz an.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Inzwischen stehen als Arzneimittel für die Behandlung der CML zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Imatinib (Glivec®, Generika) - Nilotinib (Tasigna®) - Dasatinib (Sprycel®) - Bosutinib (Bosulif®) - Ponatinib (Iclusig®) <p>In verschiedenen Studien konnte die Bedeutung des Erreichens einer guten molekularen Remission (MMR) für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden [4]. Das Erreichen einer MMR ist als Therapieziel definiert [1, 5]. Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit neuer TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Tabelle 2: Vergleich von neuen TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie der CML in chronischer Phase

Autor	Kontrolle	Neue Therapie	N	MMR1	ÜLR2
Cortes, 2016 [6]	Imatinib 400 mg	Dasatinib 100 mg	519	64 vs 763,4	90 vs 913,4 n. s. 6
Hochhaus, 2016 [7]	Imatinib 400 mg	Nilotinib 2 x 300 mg	846	60 vs 773,4	91,7 vs 93,73,4 n. s. 6
Brümmendorf, 2015 [8]	Imatinib 400 mg	Bosutinib 500 mg	502	49 vs 593,5	95 vs 973,5 n. s. 6
Cortes, 2018 [9]	Imatinib 400 mg	Bosutinib 400 mg	536	50,7 vs 61,23,5	96,6 vs 98,93,5 n. s. 6

1 MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; 2 ÜLR – Überlebensrate nach 1 (Bosutinib) bzw. 5 Jahren (Dasatinib, Nilotinib), in %; 3 rot für Kontrolle, grün für neue Therapie; 4 nach 5 Jahren; 5 nach 2 Jahren; 6 n. s. – nicht signifikant

Die TKI der zweiten Generation zeigen in den meisten Studien eine höhere Wirksamkeit als Imatinib in Bezug auf zytogenetische (CCgR) und molekulare Remissionen (MMR). Da Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib das progressionsfreie und das Gesamtüberleben nicht signifikant gegenüber Imatinib verbessern, hält die DGHO alle vier TKI als Erstlinientherapie für geeignet [1], siehe Abbildung 1.

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Abbildung 1: Erstlinientherapie der CML – Chronische Phase [1]	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[V. a. CML] --> B[ggf. Fertilitätsberatung¹] B --> C[ggf. Hydroxyurea²] C --> D[BCR-ABL Nachweis] D -- oder --> E1[Imatinib³ 400 (-800) mg/Tag] D -- oder --> E2[Bosutinib³ 400 mg/Tag] D -- oder --> E3[Dasatinib³ 100 mg/Tag] D -- oder --> E4[Nilotinib³ 2x300 mg/Tag] E1 --> F[unzureichendes Ansprechen, Resistenz, Intoleranz⁴] E2 --> F E3 --> F E4 --> F F --> G[TKI-Wechsel in Abhängigkeit von Erstlinien-TKI] F --> H[T315I Mutation⁵] G -- oder --> I1[Bosutinib 400-600 mg/Tag] G -- oder --> I2[Dasatinib 100 mg/Tag] G -- oder --> I3[Nilotinib 2x300-400 mg/Tag] H --> I4[Ponatinib (15-) 45 mg/Tag] I1 --> J[Progress, Therapieversagen⁴] I2 --> J I3 --> J I4 --> J J -- oder --> K[Allogene SZT⁶ bei Eignung und Spenderverfügbarkeit] J -- oder --> L[bisher nicht verabreichte TKI in Abhängigkeit von Mutationsstatus und Komorbidität] </pre>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1 Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien- oder Eizellenkryokonservierung, siehe auch Onkopedia Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs</p> <p>2 Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8)</p> <p>3 Imatinib, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8);</p> <p>4 unzureichendes Ansprechen – Definition siehe Kapitel 5. 3. 3. und Tabelle 8</p> <p>5 T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen</p> <p>6 allogene Stammzelltransplantation</p> <p>Bosutinib gehört zu den TKI der zweiten Generation. Es ist ein SRC/ABL1-Inhibitor, weist aber keine signifikante Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren und KIT auf [8, 9].</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Bosutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dies entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie siehe Abbildung 1. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für Imatinib entschieden, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p>	<p>In relevanten Leitlinien werden zur Erstlinienbehandlung der Ph⁺-CML in der chronischen Phase die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib und Nilotinib empfohlen. Der TKI soll dabei anhand des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ausgewählt werden. Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) wird nicht mehr zur der Erstlinientherapie der CML empfohlen. Hydroxycarbamid wird ausschließlich im Rahmen einer initialen oder palliativen zytoreduktiven Therapie eingesetzt. Somit kommen Hydroxycarbamid und Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.</p> <p>Hinsichtlich des Stellenwerts der TKI untereinander geht aus systematischen Reviews hervor, dass Dasatinib und Nilotinib gegenüber Imatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens zeigen. Demgegenüber konnte jedoch kein konsistenter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in diesen Studien festgestellt werden. Insgesamt liegen keine Erkenntnisse vor, die einen hervorgehobenen Stellenwert eines dieser TKIs hinreichend belegen.</p> <p>Somit stellen Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib eine zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Die genannten Therapieoptionen sind jeweils gleichermaßen geeignet als zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Erstlinientherapie bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺-CML in der chronischen Phase.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist BFORE, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie wurde mit deutschem Co-Leadership durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].</p>	<p>Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die Leukämie-spezifische Mortalität bei CML-Patienten unter TKI niedrig. In BFORE liegt die Überlebensrate nach 2 Jahren unter Bosutinib mit 98,9% numerisch höher als unter Imatinib mit 96,6%. Die Daten zeigen, dass durch konsequente Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung möglich ist.</p> <p>CML-Patienten sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der Leukämie beeinträchtigt.</p>	<p>Hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Hazard Ratio (HR) = 0,33 [0,09; 1,23], p-Wert 0,083). Bis zum vorliegenden Datenschnitt trat jedoch in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf (3 (1,2 %) vs. 9 (3,7 %)). Insgesamt werden die vorliegenden Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben als unreif bewertet.</p> <p>Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib somit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</p> <p>Das ereignisfreie Überleben ist ein kombinierter Endpunkt. Er umfasst</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tod aus jeglichem Grund - Transformation in die AP/ BK - Verlust der kompletten zytogenetischen (CCyR) oder der kompletten hämatologischen Remission. <p>Hier zeigt sich unter Bosutinib kein signifikanter Unterschied gegenüber Imatinib.</p>	<p><i>Übergang in die Blastenkrise</i></p> <p>Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Der pharmazeutische Unternehmer legt jedoch keine separate Auswertung für den Endpunkt vor, sondern ausschließlich eine Auswertung zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“. Diese erfasst neben den Ereignissen zum Übergang in die Blastenkrise auch die Ereignisse zur Transformation in die akzelerierte Phase. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase jedoch kaum mit Symptomen einher. Zudem besteht Unklarheit darüber, ob die Transformation in die akzelerierte Phase valide erhoben werden kann. Laut Studienbericht traten insgesamt zehn Ereignisse auf, wobei die Transformation der CML in fünf Fällen als Artefakt eingestuft wurde.</p> <p>Somit kann auf Basis der vorgelegten Ergebnisse zur „Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase“ keine Aussage zum Zusatznutzen abgeleitet werden. Aussagen zum Endpunkt „Übergang in die Blastenkrise“ sind ebenfalls nicht möglich.</p> <p><i>Es wird zudem auf die Kommentierung zur Remissionsrate verwiesen.</i></p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission (MMR)) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach 24 Monaten lag die MMR unter Bosutinib um 10,5% höher als unter Imatinib. Die Rate der Therapieabbrüche wegen Krankheitsprogression, unzureichendem Ansprechen und Therapieversagen lag im Bosutinib-Arm nach 24 Monaten medianer Therapiedauer bei 5% im Vergleich zu 15% im Imatinib-Arm.</p> <p>Die Rate von Transformationen in eine akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise war in beiden Armen mit 2,2% (Bosutinib) und 2,6% (Imatinib) gleich niedrig.</p>	<p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Hier zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib (OR = 1,55 [1,07; 2,23], p = 0,0197).</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor dar. Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die generische Skala EQ-5D VAS und der spezifische Fragebogen FACT-Leu eingesetzt. Beide Instrumente sind geeignet und validiert. Im Vergleich der beiden Studienarme zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.</p> <p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Bosutinib mit 56,3% häufiger als unter Imatinib mit 42,6%</p>	<p><i>Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS</i></p> <p>Zur Erhebung des Gesundheitszustandes wurde den Patienten in der BFORE-Studie die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D vorgelegt. Für die Nutzenbewertung legte der pU Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte sowie eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse für die Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte vor.</p> <p>In seiner Dossierbewertung hat das IQWiG diese Responderanalysen nicht herangezogen, da die der Herleitung der MID zugrundeliegende Studie als nicht geeignet eingestuft wird, um die Validität der MID zu belegen.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf [5]. Häufigste schwere Nebenwirkungen unter Bosutinib waren Anstieg der SGPT (19,0%), Thrombozytopenie (13,8%), Anstieg der SGOT (9,7%), Diarrhoe (7,8%), Neutropenie (6,7%) und Anämie (3,4%).</p> <p>Nebenwirkungen unter Bosutinib sind bei Dosisreduktion bzw. nach Absetzen rasch reversibel.</p> <p>19% der Bosutinib-Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, höher als im Imatinib-Arm mit 11,3%.</p> <p>Die BFORE-Studie wurde wesentlich später als die Zulassungsstudien zu Dasatinib und zu Nilotinib gestartet. Hier wurde mit größerer Aufmerksamkeit auf die vorher nicht bekannte Kardiotoxizität von TKI geachtet, sie trat unter Bosutinib nicht auf.</p>	<p>Begründet wird dies zum einen dadurch, dass die genannte Arbeit keine Längsschnittstudie zur Ermittlung der MID beinhaltet, welche in der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion zur Ableitung einer validen MID vorausgesetzt werde. Darüber hinaus werden die in der Studie verwendeten Anker ECOG-PS und FACT-G Summenscore als ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet erachtet. Anstelle der Responderanalysen werden in der Dossierbewertung des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. In diesen zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Änderung der Mittelwerte nach 24 Monaten in beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Vor dem Hintergrund, dass Responderanalysen auf Basis einer MID für eine klinische Bewertung von Effekten gegenüber einer Analyse von Mittelwertunterschieden allgemein Vorteile aufweisen und unter Berücksichtigung dessen, dass die infrage stehende Validierungsstudie in früheren Bewertungen bereits herangezogen worden ist, werden vom G-BA in der vorliegenden Bewertung die Responderanalysen trotzdem zur Beurteilung der Effekte auf die Symptomatik herangezogen. Diese zeigen weder unter der Operationalisierung auf Basis einer MID von 7, noch von 10 Punkten einen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Bosutinib ist für diesen Endpunkt nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wird in der vorliegenden Studie anhand des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialem Wohlbefinden (SWB) und emotionalem Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore, den FACT-G und den Trial Outcome Index (TOI) vor.</p> <p>In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Anstatt der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Responderanalysen werden jedoch die Analysen auf Basis der MMRM herangezogen, da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der MIDs zu begründen. Die MMRM-Analysen zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied in der mittels FACT-Leu-Gesamtscore erhobenen gesundheitsbezogenen Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungsarmen. Ergänzend werden die Ergebnisse der MMRM-Analysen der Subskalen dargestellt, in denen ebenfalls einheitlich kein signifikanter Unterschied festzustellen ist.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein Zusatznutzen von Bosutinib nicht belegt.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Insgesamt traten bei 98,0 % der Patienten im Bosutinib-Arm und bei 96,3 % der Patienten im Imatinib-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Hinsichtlich des Endpunktes schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) trat kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen auf.</p> <p>Ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib zeigte sich in den Ergebniszeitanalysen für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3; HR = 1,63 [1,28; 2,07], $p < 0,001$). Im Bosutinib-Arm traten bei 65,4 % der Patienten und im Imatinib-Arm bei 48,1 % der Patienten schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) auf.</p> <p>Im Detail zeigten sich bei den spezifischen UEs statistisch signifikante Nachteile von Bosutinib hinsichtlich der Endpunkte, „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ und „Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)“.</p> <p>Weiterhin lagen statistisch signifikante Nachteile bei den Endpunkten „Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)“, „Ausschlag“, „Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)“ sowie „Herzkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)“ vor, allerdings auf Basis weniger Ereignisse.</p> <p>Für die spezifischen UEs „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen“ sowie „Ödem“ zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil für Bosutinib. Vor dem Hintergrund einer langen Therapiedauer haben diese spezifischen UEs einen besonderen Stellenwert für Patienten.</p> <p>Bezüglich des Endpunktes Abbruch wegen UEs lag ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor (HR = 1,70 [1,06; 2,73], $p = 0,025$). Unter Therapie mit Bosutinib haben 19,5 % der Patienten</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und unter Therapie mit Imatinib 11,3 % der Patienten abgebrochen. Am häufigsten führten UE in der SOC „Untersuchungen“ zum Therapieabbruch. Innerhalb der SOC „Untersuchungen“ betraf dies hauptsächlich die PT „Alaninaminotransferase erhöht“ und „Aspartataminotransferase erhöht“. Die Gesamtzahl der Therapieabbrüche ist bei Imatinib allerdings höher als bei Bosutinib, was auf die erhöhte Abbruchrate aufgrund des Therapieversagens von Imatinib zurückzuführen ist.</p> <p>In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib vor. Hinsichtlich der spezifischen UEs lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden Unerwünschten Ereignissen (SUEs) lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied feststellen.</p>
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Insbesondere die Bewertung verschiedener, auch sehr seltener Nebenwirkungen von Imatinib und Bosutinib ist detailliert. Inhaltlich ist der Bericht unvollständig. Die Auswertung des primären Studienendpunktes der guten molekularen Remission fehlt vollständig. Auch wurde die im Jahr 2015 publizierte BELA-Studie zum randomisierten Vergleich von Bosutinib und Imatinib [6] im Suchverfahren nicht identifiziert.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

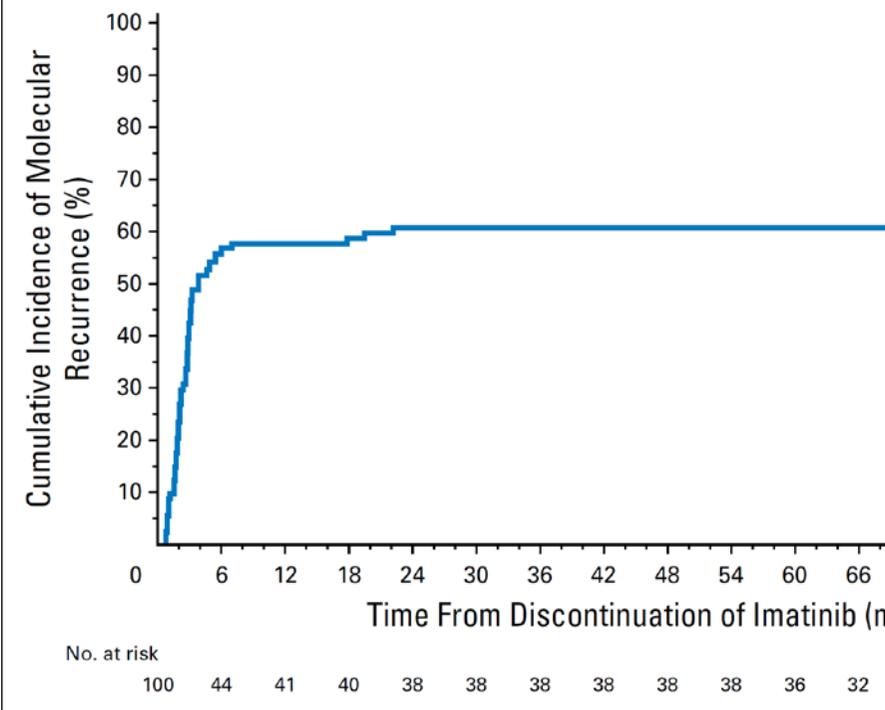
Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die TKI-Therapie bei der chronischen myeloischen Leukämie ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Nach Imatinib sind mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib inzwischen 4 weitere TKI in Deutschland zugelassen, davon Imatinib, Dasatinib und Nilotinib für die Erstlinientherapie.</p> <p>Die vorliegenden Daten zeigen, dass Bosutinib eine höhere Rate guter molekularer Remissionen als Imatinib in Standarddosierung erzielt. Die ereignisfreien und die Gesamtüberlebensraten unterscheiden sich nach 2 Jahren nicht, sie liegen in beiden Studienarmen auf einem sehr hohen Niveau.</p> <p>Die aktuellen Themen in der TKI-Therapie bei der CML sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ist eine lebenslange Dauertherapie erforderlich bzw. ist ein Absetzen möglich? - Gibt es eine Heilung? <p>Basis dieser Diskussion sind umfangreiche molekulargenetische Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit CML unter TKI. Sie haben zum einen gezeigt, dass die bisherigen Parameter der hämatologischen und der zytogenetischen Remission nicht ausreichend sind. Entscheidend für einen langfristigen Therapieerfolg ist das Erreichen einer tiefen, molekularen Remission. Die Problematik des vorherigen Standards der zytogenetischen</p>	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP) liegen aus der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie BFORE Ergebnisse zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Imatinib) vor.</p> <p>Die Daten zum Gesamtüberleben zeigen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Eine Beobachtungsdauer von 24 Monaten wird jedoch als zu kurz eingeschätzt, um im vorliegenden Anwendungsgebiet eine abschließende Bewertung des Gesamtüberlebens vornehmen zu können. In der Endpunktkategorie Morbidität lässt sich anhand der vorliegenden Daten ebenfalls kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen keinen Unterschied zwischen den Behandlungen auf.</p> <p>Die Endpunkte zu Nebenwirkungen zeigen bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) einen statistisch signifikanten Nachteil von Bosutinib. Hinsichtlich der spezifischen unerwünschten Ereignisse lassen sich sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) liegt kein statistisch signifikanter Unterschied vor. Die Nachteile bei den schweren unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3, insbesondere die Lebertoxizität, werden zwar als relevant, aber nicht als derart gravierend eingestuft, als dass in der</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Remission (CCyR) zeigt sich auch in der Entwicklungsgeschichte von Bosutinib. In der vorhergehenden, randomisierten BELA-Studie zum Vergleich von Bosutinib und Imatinib in der Erstlinientherapie war CCyR der primäre Endpunkt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, allerdings bei der MMR [9].</p> <p>TKI-Absetzstudien belegten die Machbarkeit des sicheren Absetzens nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission (MR4,5). Die frühe MMR ist eine Voraussetzung für die Chance, eine MR4,5 zu erreichen. Die STOP-IMATINIB (STIM)-Studie untersuchte das Rezidivrisiko von Patienten in mindestens 2 Jahre andauernder kompletter molekularer Remission unter Imatinib-Therapie. Insgesamt hatte nach einem medianen Verlauf von 50 Monaten 61% der Patienten ein Rezidiv, 39% blieben in stabiler Remission. 95% der Rezidive traten in den ersten 7 Monaten nach Absetzen auf [10]. Die Daten der aktuellen Auswertung sind in Abbildung 2 dargestellt.</p> <p>Abbildung 2: Kumulative Rate molekularer Rezidiven nach Absetzen von Imatinib [10]</p>	<p>Gesamtbewertung aller Endpunkte die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung stellt der G-BA deshalb auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV fest, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	 <p>Cumulative Incidence of Molecular Recurrence (%)</p> <p>Time From Discontinuation of Imatinib (m)</p> <p>No. at risk</p> <table border="1" data-bbox="403 1212 1164 1276"> <tr> <td>100</td> <td>44</td> <td>41</td> <td>40</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>38</td> <td>36</td> <td>32</td> </tr> </table>	100	44	41	40	38	38	38	38	38	38	36	32	
100	44	41	40	38	38	38	38	38	38	36	32			

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der bislang größten Absetzstudie mit über 700 Patienten, der EURO-SKI-Studie, wurden wichtige prädiktive Parameter definiert. Der wichtigste prädiktive Parameter ist nach dieser Studie die Dauer der tiefen molekularen Remission [11]. Die Rate tiefer molekularer Remissionen kann durch TKI der zweiten Generation gesteigert und damit ein Absetzen ermöglicht werden. Das wurde auch für Nilotinib gezeigt. Nach 3-jähriger Nilotinib-Therapie mit mindestens einjähriger tiefer molekularer Remission (MR 4,5) zeigten 51,6% der Patienten nach 96 Monaten eine stabile MMR [12].</p> <p>Die bisher vorliegenden Daten zu Bosutinib zeigen im Vergleich zu Imatinib eine erhöhte Rate molekularer Remissionen, Voraussetzung für ein Absetzen der TKI-Therapie und langes, rezidivfreies Überleben. Die Wahl der MMR als Studienendpunkt wurde bereits im Zulassungsverfahren für die Erstlinientherapie mit Nilotinib praktiziert [7]. Die Rate der MMR ist prädiktiv für das Gesamtüberleben [11, 12, 13]. Eine frühe MMR ist prädiktiv für eine tiefe molekulare Remission, die ein Absetzen der Therapie ermöglicht.</p> <p>Daten zum direkten Vergleich mit anderen Zweitgenerations-TKI (Dasatinib, Nilotinib) liegen nicht vor.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 370:342-350, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S et al.: Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia* 31:2398-2406, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.253](https://doi.org/10.1038/leu.2017.253)
4. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A et al.: Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia* 32:1222-1228, 2018. DOI: [10.1038/s41375-018-0055-7](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0055-7)
5. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood* 122:872-884, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569)
6. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 34:2333-2340, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899)
7. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia* 30:1044-1054, 2016. DOI: [10.1038/leu.2016.5](https://doi.org/10.1038/leu.2016.5)
8. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol* 168:69-81, 2015. DOI: [10.1111/bjh.13108](https://doi.org/10.1111/bjh.13108)
9. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al.: Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 36:231-237, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.7162](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162)
10. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, et al.: Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: The prospective, multicentre stop imatinib (STIM) trial. *Lancet Oncol* 11:1029-1035, 2010. DOI: [10.1016/S1470-2045\(10\)70233-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70233-3)
11. Saussele S, Richter J, Guilhot J et al.: Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *Lancet Oncol* 19:747-757, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30192-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30192-X)
12. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. *Leukemia* 31:1525-1531, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.63](https://doi.org/10.1038/leu.2017.63)
13. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 376:917-927, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324)

5.9 Stellungnahme medac GmbH

Datum	24.09.2018
Stellungnahme zu	Bosutinib/Bosulif®
Stellungnahme von	<i>medac GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1) Kosten der Vergleichstherapie:</p> <p>Nicht Berücksichtigung der Patientenzuzahlung</p> <p>Als kostengünstige Packung wird von Glenmark die Wirkstärke 100mg, 60 Stück herangezogen [1]</p> <p>Bei einer Dosierung von 400 mg benötigt der Patient alle 15 Tage eine neue Packung von 5 €</p> <p>Bei Verwendung einer 400mg, 90 Stück Packung begleicht der Patient 1 mal die Zuzahlung von 10 €. Um eine Therapiedauer von 90 Tagen zu erhalten, benötigt ein Patient also 6 Rezepte, 100mg, 60 Stück. Damit beträgt die Zuzahlung insgesamt 30€. Ferner wird bei Heranziehen als Preisvergleich der 100mg, 60 Stück völlig außer Acht gelassen, das die Patientenadhärenz viel niedriger ist. 4x1 Tablette zu schlucken gegenüber 1x1 Tablette täglich ist nicht Patienten freundlich. Wie werden diese Sachverhalte bei der Kostenberechnung berücksichtigt?</p>	<p>Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.</p>
<p>2) Wie wird mit der Tatsache verfahren, dass Imatinib im generischen Preiswettbewerb steht? Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden auf den Stichtag 15.04.2018 gesetzt. Seitdem sind 5 Monate vergangen und es ist eine Preisreduktion von 38% eingetreten. [1] Zu welchem Stichtag wurden die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen?</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Oktober 2018).</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis: [1] Nutzendossier, Modul 3

B. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Bosutinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Oktober 2018
von 10.00 Uhr bis 11.23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Dr. Kastanja
Frau Naumann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Dreher
Frau Dr. Wieczorek

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Feuerbach
Frau Dr. Holder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Krüger
Herr Leverkus
Frau Dr. Siebert
Frau Dr. Strunz

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr PD Dr. Fetscher
Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für das **Universitätsklinikum Jena, Deutsche CML-Studiengruppe:**

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Kumpf
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich darf Sie zu unserer heutigen Anhörung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Mittel Bosutinib herzlich begrüßen. Es ist zunächst einmal üblich, dass ich die Anwesenheit für das Protokoll feststellen muss. Ich bitte Sie herzlich, sich kurz anzuzeigen, wenn ich Ihren Namen aufrufe. Zunächst müssten vom pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma GmbH Herr Dr. Krüger, Herr Leverkus, Frau Dr. Siebert und Frau Dr. Strunz anwesend sein. Das sind die Vertreter von Pfizer. Ist das richtig? – Okay. Dann rufe ich die Übrigen auf: Herr Privatdozent Dr. Fetscher sowie Herr Professor Dr. Ludwig von der AkdÄ, Herr Dr. Kastanja und Frau Naumann von Bristol-Myers Squibb GmbH, Herr Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie – schönen guten Tag –, Herr Dr. Johannes von der Medac, Herr Dr. Dreher und Frau Dr. Wieczorek von MSD Sharp & Dohme GmbH und schließlich Herr Professor Dr. Hochhaus vom Universitätsklinikum Jena sowie Herr Kumpf und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine Damen und Herren, wie Sie wissen, wird von dieser Anhörung ein Wortprotokoll aufgenommen. Deshalb habe ich die ganz herzliche Bitte, dass Sie dann, wenn Sie sich zu Wort melden und sprechen, zuvor immer Ihren Namen und die Organisation, von der Sie herkommen, benennen, damit wir ein ordnungsgemäßes Wortprotokoll führen können. Es ist üblich, dass der pharmazeutische Unternehmer ein Eingangsstatement abgibt und wir hinterher dann die entsprechenden Fragen dazu stellen. Darf ich fragen, wer von Ihnen dies machen wird? – Herr Leverkus, dann haben Sie jetzt das Wort.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Leverkus, ich habe etwas vergessen. – Ich muss mich noch persönlich vorstellen, weil ich nämlich nicht Professor Hecken bin, der normalerweise hier sitzt und heute nicht anwesend sein kann. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin seit 1. Juli stellvertretendes unparteiisches Mitglied des G-BA und bin der zuständige stellvertretende Vorsitzende des Unterausschusses Arzneimittel. Somit wissen Sie jetzt, mit wem Sie es hier zu tun haben. Entschuldigen Sie, dass ich mich nicht vorher vorgestellt habe. Aber das ist jetzt nachgeholt. Herr Leverkus, entschuldigen Sie, dass ich Sie unterbrochen habe, aber ich dachte, es sei wichtig und notwendig, dass Sie wissen, mit wem Sie es hier zu tun haben. – Bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Kein Problem, Herr Zahn; vielen Dank. – Bevor wir in die Anhörung einsteigen, möchte ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Ganz links sehen Sie Herrn Dr. Hagen Krüger. Herr Dr. Hagen Krüger leitet die Medizinonkologie in unserem Haus. Neben ihm sehen Sie Frau Dr. Anke Strunz. Frau Dr. Anke Strunz leitet in der Medizin den Bereich Hämatologie. Zu meiner Linken sehen Sie Frau Dr. Sabrina Siebert. Frau Dr. Siebert ist in meinem Team zuständig für das Bosutinib-Dossier, insbesondere für die Methodik und die statistische Auswertung. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite bei Pfizer die Abteilung Nutzenbewertung.

Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Vorsitzender, teilen Herr Dr. Krüger und ich uns das Eingangsstatement auf. Herr Krüger fängt dann mit den medizinischen Grundlagen an, und ich übernehme später und gehe auf das Nutzenbewertungsverfahren ein. – Vielen Dank.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Seit dem Jahr 2001 wurde mit der Einführung von Imatinib, einem Tyrosinkinase-Inhibitor, als Modellsubstanz einer zielgerichteten Therapie ein bahnbrechender Fortschritt in der Behandlung von Patienten mit dem Blutkrebstyp chronische myeloische Leukämie erzielt.

Heutzutage ist das langfristige Gesamtüberleben von CML-Patienten durch die Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation wie Bosutinib mit der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung nahezu vergleichbar. Dies sind für Patienten sehr gute Nachrichten; es führt allerdings in der Nutzenbewertung von neuen Medikamenten für die CML-Therapie zu methodischen Herausforderungen. Aufgrund des bahnbrechenden Wandels der CML-Therapie und der fast normalen Lebenserwartung von CML-Patienten eignen sich in dieser Indikation langfristige Mortalitätsendpunkte wie das Gesamtüberleben in pivotalen Studien neuer Medikamente nur bedingt als primärer Endpunkt, da die Mortalität von CML-Patienten unter Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie sehr gering ist. Bei der CML ist vielmehr das Ansprechen auf die Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie ein weltweit akzeptierter Wirksamkeitsendpunkt. Dies spiegelt sich weltweit in den Leitlinien der Fachgesellschaften wider, die unisono im Ansprechen auf die Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie den wichtigsten prognostischen Marker sehen.

Warum ist das so? Einerseits ist das Erreichen einer majoren oder synonym guten molekularen Remission unter Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie ein weltweit akzeptierter Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben. Andererseits eröffnet das Erreichen einer tiefen molekularen Remission nach mehrjähriger Therapie die Möglichkeit des Absetzens der Therapie und damit eine therapiefreie Zeit ohne Risiko potenzieller Nebenwirkungen.

In der pivotalen BFORE-Studie, auf der die EU-Zulassung von Bosutinib in der Erstlinientherapie der CML in der chronischen Phase basiert, konnte mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ein höherer Anteil der Patienten ein gutes molekulares Ansprechen erreichen. Darüber hinaus wurde mit Bosutinib das majore molekulare Ansprechen schneller erreicht als mit Imatinib. Die in der pivotalen BFORE-Studie beobachteten unerwünschten Ereignisse unter Bosutinib waren konsistent mit dem bereits bekannten Verträglichkeitsprofil. Bosutinib weist gegenüber anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren ein differenziertes Nebenwirkungsprofil auf. Seitens der EMA werden die bekannten Risiken von Bosutinib, zu denen in der Regel vorübergehende und reversible gastrointestinale und hepatische Ereignisse zählen, als akzeptabel und kontrollierbar bewertet und werden in der ärztlichen Praxis beispielsweise durch Dosisreduktion gemanagt. Damit bereichert Bosutinib die Therapieoptionen für die Patienten und Ärzte in der CML-Erstlinientherapie.

Bei der Wahl einer aktuellen CML-Therapie orientiert man sich einerseits an den Komorbiditäten und Risikofaktoren des einzelnen Patienten; andererseits ist das Nebenwirkungsprofil der verfügbaren Substanzen für eine patientenindividuelle Therapie entscheidend. Bosutinib hat sich im therapeutischen Alltag vor allem bei Patienten mit Begleiterkrankungen wie Typ-II-Diabetes oder pulmonalen Erkrankungen etabliert. Damit trägt Bosutinib dazu bei, den unveränderten therapeutischen Bedarf an verschiedenen wirksamen Therapieoptionen in der Erstlinientherapie der CML im Praxisalltag zu decken.

Zusammengefasst ist Bosutinib im klinischen Praxisalltag der CML-Therapie vor allem für ältere Patienten mit Komorbiditäten etabliert und bereichert so die Therapieoptionen der Therapie. Das Gesamtüberleben von CML-Patienten ist unter Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation heute nahezu mit der Allgemeinbevölkerung vergleichbar. Die Wirksamkeit bei der CML wird standardmäßig heutzutage über das Ansprechen auf die Therapie gemessen. Das Erreichen einer guten molekularen Remission unter Therapie korreliert mit dem Gesamtüberleben und muss deshalb nach unserer Auffassung als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung von Bosutinib berücksichtigt; daher muss Bosutinib ein Zusatznutzen zuerkannt werden. – Damit übergebe ich an Friedhelm Leverkus für den zweiten Teil.

Herr Leverkus (Pfizer): Ende März 2013 hat Pfizer von der Europäischen Kommission die Zulassung für Bosutinib zur Behandlung der vorbehandelten CML erhalten. Für die Zweitlinienindikation hat der G-BA Ende 2013 einen Beschluss gefasst, in dem ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgelegt wurde. Ende April dieses Jahres haben wir eine Zulassungserweiterung für die Erstlinienbehandlung neu diagnostizierter CML in der chronischen Phase erhalten. Die Zulassung erfolgte auf Basis einer großen randomisierten Phase-III-Studie, der BFORE-Studie, in der 536 Patienten eingeschlossen wurden. Neben den in der Zulassung präsentierten Auswertungen mit einer Beobachtungszeit von einem Jahr haben wir für das Dossier auch den neuesten Datenschnitt von zwei Jahren vorgelegt und ausgewertet. Darüber hinaus haben wir umfassende Zusatzanalysen für die Endpunkte der Dimension Nebenwirkung vorgelegt.

Sowohl in der Zulassung als auch in der Nutzenbewertung zeigte sich im Vergleich zu Imatinib unter anderem eine höhere Rate an Leberunverträglichkeiten und gastrointestinalen Nebenwirkungen. Die Auswertung der Lebensqualitätsdaten zeigt jedoch vergleichbare Ergebnisse in beiden Gruppen. Die Nachteile der Nebenwirkungen schlagen sich demnach nicht auf die Lebensqualität nieder.

Eine Beurteilung des Gesamtüberlebens kann beim vorhandenen Datenschnitt von zwei Jahren noch nicht umfassend vorgenommen werden. Die Anzahl der Todesfälle ist zum jetzigen Zeitpunkt zu gering, um eine Signifikanz abzuleiten. Wir sehen eine positive Tendenz von drei Todesfällen in der Bosutinib-Gruppe und neun Todesfällen in der Imatinib-Gruppe. Es ist davon auszugehen, dass sich statistisch signifikante Unterschiede erst zu einem späteren Zeitpunkt zeigen können. Eine finale Auswertung des Endpunkts Gesamtüberleben ist für die vorliegende Studie erst nach einer Beobachtungsdauer von fünf Jahren geplant. Für eine abschließende Beurteilung des Gesamtüberlebens sollte daher der finale Datenschnitt abgewartet werden.

Die Zulassung wurde für Bosutinib aufgrund des überlegenen guten molekularen Ansprechens zum Zeitpunkt ein Jahr ausgesprochen. Auch in dem in der Nutzenbewertung vorgelegten Datenschnitt von zwei Jahren zeigt sich eine statistisch signifikante Überlegenheit in diesem Endpunkt. Wie Herr Krüger bereits ausführte, ist das gute molekulare Ansprechen ein anerkannter Endpunkt in dieser Indikation.

Ich darf zusammenfassen. Die EMA bescheinigt Bosutinib ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Bosutinib ist eine wichtige weitere Therapieoption für Patienten in der neu diagnostizierten CML, und Bosutinib hat einen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Leverkus. – Frau Wieseler hat sich als Erste zu Wort gemeldet.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die nochmaligen Erläuterungen. Ich möchte einfach nur ganz kurz auf die Frage der Surrogateigenschaften der Ansprechendpunkte zurückkommen. Sie haben davon gesprochen, dass das Ansprechen mit dem Überleben korreliert ist, und haben das Ansprechen als einen anerkannten Surrogatendpunkt beschrieben. Daten dazu haben Sie im Dossier aber nicht vorgelegt. Darin, wie ein Surrogatendpunkt zu validieren ist, ist sich die Wissenschaft ja einig: Da geht es um die Korrelation von Effekten, also eine Korrelation des Ansprechens mit dem Overall Survival auf Effektebene. Dazu liegen keine Daten vor, und auch in Ihrer Stellungnahme haben Sie dazu keine Daten vorgelegt. Das könnten durchaus auch Daten sein, die aus Studien mit den älteren TKIs herrühren; aber soweit meine Kenntnis ist, gibt es eben diese Surrogatvalidierung nicht. Aus diesem Grund denke ich, kann man nicht davon sprechen, dass das Ansprechen ein etabliertes Surrogat für das Overall Survival ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Hochhaus bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Angesichts der Unterlagen, die ich zur Verfügung bekommen habe, habe ich mich genau mit dieser Frage beschäftigt und kann aus Sicht der Behandler, insbesondere der CML-Studiengruppe, ausführen, dass es durchaus diese Validierung der Surrogatparameter komplette zytogenetische Remission und insbesondere gute molekulare Remission gibt. Das sind nicht nur Empfehlungen in den entsprechenden Leitlinien, die vorliegen – ELN, DGHO, onkopedia, ESMO –, sondern tatsächlich Studiendaten, die hierzu publiziert vorliegen.

Mit der Entwicklung der quantitativen PCR und ihrer Standardisierung hat die quantitative PCR die Zytogenetik als Endpunkt hauptsächlich abgelöst, weil die Varianz niedriger ist und weil die Methode schlichtweg einfacher durchzuführen ist. In der pivotalen IRIS-Studie Imatinib gegen Interferon alpha, für die jetzt Zehnjahresdaten vorliegen, die ich als Erstautor mit dem Team letztes Jahr im *New England Journal* publizieren konnte, wurde diese quantitative PCR eingesetzt, obwohl es damals noch nicht Endpunkt in der Studie war, und in dieser Form wurde es validiert. In dieser Studie entstand der Begriff „major molecular remission (MMR)“, weil erkannt wurde, dass das Erreichen dieses Endpunktes mit dem progressionsfreien Überleben und dem Gesamtüberleben korreliert.

Die Zehnjahresauswertung der IRIS-Studie zeigt für Imatinib-behandelte Patienten, die nach zwölf Monaten eine MMR erreichten, ein signifikant besseres CML-spezifisches Überleben als für Patienten ohne MMR. Diese Daten konnten inzwischen in der großen deutschen Investigator initiated Study CML IV bestätigt werden. Hier zeigen alle molekularen Endpunkte, und zwar molekulares Ansprechen nach drei Monaten, komplettes zytogenetisches Ansprechen nach zwölf Monaten und insbesondere das Major Molecular Ansprechen nach zwölf Monaten, einen signifikanten Vorteil für die Patienten, die es erreichten, gegenüber denen, die es nicht erreichten, eingeschlossen Therapiewechsel. Das heißt, hier wurde das Intention to Treat angewendet, und trotz dieser Therapiewechsel, die ja heute empfohlen werden, wenn diese Endpunkte nicht erreicht waren, war das Gesamtüberleben für diese Patienten schlechter, was bedeutet, dass das erste Erreichen mit dem ersten Medikament, welches hier eingesetzt wird, tatsächlich für den Gesamttherapieerfolg wesentlich ist. Ich habe in meiner Stellungnahme die entsprechende Tabelle aus der Originalpublikation der CML IV-

Studie mit sämtlichen Surrogatendpunkten beigelegt, sämtlich signifikant für das progressionsfreie Überleben und das CML-spezifische Gesamtüberleben.

Wir sind somit der begründeten Auffassung, dass zytogenetische und insbesondere standardisierte molekulare Verlaufsparemeter als Surrogatparameter angesehen werden können. Für das langfristige Überleben kommen noch patientenrelevante Endpunkte hinzu, dass nämlich, wie bereits im Statement der Firma erwähnt, das Erreichen der Major Molecular Remission nach einem Jahr absolut notwendige Voraussetzung für eine tiefe molekulare Remission zu einem späteren Zeitpunkt ist, und nur bei tiefer molekularer Remission kann die Therapie auch abgesetzt werden, sodass wir hier einen Surrogatendpunkt für das Überleben haben, gleichzeitig aber auch einen sehr patientenrelevanten Endpunkt, der auf das Absetzen des Medikamentes hindeutet.

Die erste prospektive Studie, die das Erreichen der MMR als Hauptendpunkt definiert hat, war die ENESTnd-Studie der Firma Novartis mit der Folge der Zulassung von Nilotinib als Erstlinientherapie der CML. Die Daten wurden erstmals im *New England Journal* 2010 publiziert und 2016 wiederum von mir als Erstautor upgedatet. Also, die BFORE-Studie zeigt konsistent mit der BELA-Studie einen Vorteil der Bosutinib-Therapie bezüglich der MMR nach zwölf Monaten, und damit gehen wir als Studiengruppe und als Fachgesellschaft davon aus, dass auch das Überleben mit diesem Endpunkt relevant beeinflusst wird und dieser Endpunkt somit anerkannt werden sollte. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Herr Krüger bitte.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Dem habe ich jetzt nichts hinzuzufügen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die AkdÄ, ob Sie den Endpunkt gute molekulare Remission ähnlich einschätzen, und dann auch noch eine Frage an alle Fachgesellschaftler. Das gute molekulare Ansprechen wurde ungefähr um 10 Prozent erhöht, wenn ich mich jetzt nicht täusche. Vor dem Hintergrund der Darstellung, dass das Gesamtüberleben sich der Normalbevölkerung eigentlich angenähert hat, lautet meine Frage: Wie ist dann diese 10-prozentige Steigerung vor diesem Hintergrund zu bewerten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob erst die AkdÄ antworten sollte, weil das die erste Frage war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, dann bitte Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Die Daten, die Herr Hochhaus eben präsentiert hat, liegen mir nicht im Detail vor; deswegen kann ich sie nicht kommentieren. Unter den Hämatologen ist sicherlich ohne Zweifel anerkannt, dass die tiefe molekulare Remission ein ganz wichtiger Parameter ist, um über das Absetzen zu entscheiden. Wir wissen aber, dass nach dem Absetzen etwa die Hälfte der Patienten trotzdem eine weitere Therapie braucht. Das heißt, es ist dafür ein etablierter Parameter, den ich auch als Kliniker in jeder Situation akzeptieren würde.

Wie auch in unserer Stellungnahme ausführlich dargelegt, sehen wir durchaus Vorteile, die sich aus diesen Ergebnissen der BFORE-Studie ergeben, halten die Studie insgesamt aber in der jetzigen Beobachtungszeit noch nicht für geeignet, finale Schlüsse zu ziehen. Wir sehen natürlich – das hat Herr Hochhaus nicht angesprochen – auch gleichzeitig, dass es eindeutig Nebenwirkungen gibt, die in ihrem Stellenwert derzeit auch nicht eindeutig zu definieren sind, aber eben Nebenwirkungen, die wir von dieser Substanz kennen, von diesem Wirkstoff, und die durchaus auch gravierend sein können: gastrointestinale Nebenwirkungen, Leberschädigung.

Vor diesem Hintergrund – und es geht hier jetzt nicht darum zu sagen, ob Bosutinib ein schlechter oder guter Wirkstoff ist, sondern einzig darum, um im Vergleich mit den anderen Therapien, in diesem Fall mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib, zu sagen, ob hier eindeutig ein Zusatznutzen vorliegt – und den erkennen wir nicht aufgrund der Tatsache, dass auf der einen Seite verstärkt Nebenwirkungen aufgetreten sind, auch in der BFORE-Studie, und auf der anderen Seite eindeutig das frühe Erreichen einer tiefen molekularen Remission als positiv zu werten ist. Deswegen haben wir vorgeschlagen, die Nutzenbewertung zu befristen und endgültige Daten bei noch unzureichender Nachbeobachtung der BFORE-Studie abzuwarten und dann eine erneute Bewertung vorzunehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Ludwig. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich denke, Herr Jantschak hat genau die Frage angesprochen, die Frage ist: Was haben wir über das reine Labor, über den Laborparameter hinaus möglicherweise als patientenrelevanten Nutzen? Der unsichtbare Elefant im Raum ist die Frage, ob wir die CML heilen können. Wir sagen das nicht, die Firma hat es sich gar nicht getraut: Früher war Heilung nur mit allogener Stammzelltransplantation möglich – das ist vielleicht auch gleich noch ein Thema für die Patientenvertreter –, riesige Effektivität und riesige Nebenwirkungen.

Wir haben Ihnen in unserer Stellungnahme eine Kurve gezeigt, dass sich unter den Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie, wenn sie eine tiefe molekulare Remission erreichen und dann abgesetzt werden, wenn das über eine Zeit geht, etwa 50 bis 60 Prozent dann mit einem Rezidiv wiederfinden; danach gibt es ein völliges Plateau ohne weitere Rückfälle. Das heißt, wir haben Patienten in der Studie – das ist eine ursprünglich französische Studie, in Deutschland inzwischen auch mit Herrn Hochhaus als Autor bestätigt –, die über sechs, sieben, acht Jahre keinen Rückfall erleiden und keine Therapie erfordern.

Jetzt sind wir ganz leise. Wir reden über eine chronisch myeloische Leukämie, und deswegen ist das Wort „Heilung“ bisher auch nicht gefallen, glücklicherweise auch nicht vonseiten der pharmazeutischen Industrie, glaube ich. Trotzdem: Wenn wir es schaffen, 10 Prozent mehr in dieses Stadium zu bekommen, wo abgesetzt werden kann, ohne weitere Therapie über viele Jahre, dann ist dies, selbst wenn ich nicht das Wort „Heilung“ benutze, ein patientenrelevanter Endpunkt. Da bin ich nahe bei Herrn Ludwig, außer vielleicht mit der Beurteilung.

Ich glaube auch, dass man aus der Studie BFORE, so wie sie angelegt ist, aus den sekundären Endpunkten in ein paar Jahren herauslesen kann, ob es eine kontinuierliche molekulare Remission gibt, die ein Absetzen erlaubt. Da sind Sie ganz nah an dem Parameter, den Sie schon kennen: Sustained Virologic Response bei der Hepatitis C. Da haben Sie genauso bewertet. Es geht nicht nur darum, ob sie das erreichen, sondern darum, ob sie in ein Stadium kommen, da wir es absetzen, sodass der Patient keine Nebenwirkungen mehr hat

und wahrscheinlich die Krankheit auch nicht mehr im Körper hat. Das heißt, die nachhaltige molekulare Remission würden wir zurzeit für den entscheidenden Endpunkt bei der CML halten, weil wir auch auf die Dauer wahrscheinlich nicht mehr zeigen können, dass die Leute eben länger leben; das ist bei der guten Lebenserwartung nicht mehr möglich.

Das heißt, ja, wir sehen einen Nutzen, weil Bosutinib wie Dasatinib und Nilotinib für die Patienten die Chance des Absetzens erhöhen kann. Ob das wirklich nachhaltig ist, wird man meines Erachtens erst in zwei, drei Jahren erst wissen. Deswegen halte ich die Befristung für sinnvoll in diesem Falle. Im Moment sehen wir den Nutzen, weil die Chance höher ist als beim Imatinib, dass die Patienten dieses Stadium erreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Frau Strunz bitte, Herr Krüger und danach Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ja, Herr Hochhaus, vielen Dank für den Hinweis auf ihre Daten. Soweit ich das übersehen kann, ist es eine patientenindividuelle Korrelation zwischen dem Ansprechen und dem Overall Survival, die Sie zeigen. Das unterstreicht den Stellenwert als prognostischer Faktor und ist sicherlich erst einmal ein gutes Ergebnis und bildet eine Voraussetzung dafür, dass man einen solchen Endpunkt auch als Surrogat einsetzen kann; dies ist aber nach der einhelligen Meinung der Wissenschaft, wie man ein derartiges Surrogat validiert, nicht ausreichend. Wir bräuchten eine Korrelation von Effekten. Das kann ich im Moment in Ihren Daten nicht sehen; das würden wir uns noch einmal genau anschauen.

Ich würde als Zweites noch mal auf den Punkt der therapiefreien Zeit zurückkommen wollen. Darauf hat Herr Wörmann schon hingewiesen: Das wäre ja durchaus ein Endpunkt, der potenziell Auswirkungen auf Lebensqualität hätte, auf Nebenwirkungen, die in der Therapielinie auftreten, sodass über diese therapiefreie Zeit, wenn man dann die richtigen Dinge misst, durchaus patientenrelevante Outcomes ermittelbar wären, wenn eben tatsächlich das Overall Survival wegen der hohen Lebenserwartung als Vorteil schwierig nachzuweisen ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus dazu.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Ihre methodischen Argumente erkenne ich natürlich an; aber für uns als Kliniker in der Praxis ist es natürlich wichtig, Endpunkte zu haben, die potenziell überlebensrelevant sind, bei denen wir die Therapie ändern müssen. Hierbei ist das Fehlen der MMR, frühestens nach zwölf Monaten, insbesondere aber nach 18 Monaten, ein sehr, sehr wesentlicher Endpunkt. Ich habe ja ausgeführt, dass es wichtig ist, die Kohorte, die keine MMR erreicht hat, möglichst klein zu halten, weil wir trotz dieses Salvage-Verfahrens, dieses Therapiewechsels, ein schlechteres Überleben für diese Kohorte haben. Das heißt, es ist höchste Zeit, zu diesem Zeitpunkt die Therapie zu ändern. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt: Es wurde bereits 2006 von Timothy Hughes und Susan Branford in Australien publiziert, dass das Nichterreichen der MMR nach zwölf Monaten eine tiefe molekulare Remission nahezu ausschließt. Die Chance, eine tiefe molekulare Remission zu einem späteren Zeitpunkt zu erreichen, ist null in dieser Originalpublikation. Inzwischen wissen wir, dass es bei größeren Kohorten etwa zwischen 5 und 7 Prozent liegt, aber in der Originalpublikation war es null. Das heißt, das Nichterreichen der guten molekularen Remission, MMR, ist auch hierfür ein Surrogatendpunkt und somit sehr relevant für die Patienten.

Die Kohorte, die das MMR nicht erreicht, sollte also möglichst klein gehalten werden, und so berate ich gegenwärtig auch meine Patienten mit neu diagnostizierter CML, die heutzutage vier Medikamente zur Auswahl haben. Da geht es natürlich zuerst um Überleben; hierbei haben wir aber bei allen vier Medikamenten keinen Unterschied. Also müssen wir in der Auswahl andere Parameter zu Rate ziehen, wobei es um Vorerkrankungen geht, um die Auswahl nach den entsprechenden Vorerkrankungen, und um den Wunsch der Patienten – sehr patientenrelevant –, eine tiefe molekulare Remission zu erreichen und absetzen zu können. Dafür ist die Auswahl natürlich dann klar: Wir bevorzugen die Medikamente, die dies leichter ermöglichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Herr Fetscher.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Herr Wörmann hat diesen Elefanten angesprochen. Der eigentliche Elefant in diesem Raum ist für mich das Imatinib, weil es ja sozusagen first-in-class war und es keine der Zweitgenerationssubstanzen geschafft hat, einen Overall-Survival-Vorteil zu zeigen, der so eindrucksvoll ist, dass der Nachteil an Nebenwirkungen, den alle Zweitgenerations-TKIs haben, damit aufgehoben wird. So ist es für mich als Kliniker ein bisschen komplexer, weil ich mir auch überlege, als Mitglied dieser Gesellschaft möchte ich jetzt heute eigentlich diskutieren, dass wir Bosutinib als die Standard-Firstline etablieren; können wir nicht. Wenn wir in diese Guidelines gehen, ob es DGHO oder NCCN ist, haben wir die Auswahl, die Herr Hochhaus angesprochen hat, und ich finde es unbefriedigend und verbesserungswürdig, dass wir im Augenblick eigentlich über folgende Fragen reden: Wie stark ist der Wunsch nach Absetzen? Wie alt ist der Patient? Hat er eine schwere Begleiterkrankung? Das sind alles stratifizierende Merkmale, aber es sind für mich nicht solche, die systematisch in die Entscheidung eingehen.

Wenn ich vier Experten anrufe für vier Erstdiagnosen, sind die Entscheidungen fast immer verschieden, weil eben die jeweilige Philosophie und Betrachtungsweise feststeht. Das ist ja super, das ist ein Luxus, diese Auswahl zu haben. Aber eigentlich bedürfte ich für meine Entscheidung einer Form von Studie, wo man sagt: Die Patienten, die mit Bosutinib besser fahren, gibt es bestimmt. Aber ich müsste eigentlich erst Imatinib geben und dann schauen, welche Population von dieser Gruppe nicht so gut ist und ob ich stratifizieren kann; denn ich kann ja nicht allen Patienten den gleichen TKI geben.

Herr Hochhaus, das wäre jetzt eine Frage an Sie: Kann man nicht mit Imatinib anfangen? Die Gruppe von Patienten, die die primären Mutationen haben, die kann man ja so nicht behandeln; sie fallen heraus, sie sind unstrittig, das ist das Einzige, was für die Zweitgenerations-TKIs wirklich unstrittig ist. Die resistenten Patienten würden wir so nicht behandeln; das ist ja quasi ein Kunstfehler, Ponatinib zum Beispiel, T1-Mutationen. Aber was spricht eigentlich gegen die Äußerung, Imatinib ist die gute Ersttherapie, wobei die Gruppe, die darunter nicht gut anspricht, einen Zweitgenerations-TKI bekommt?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Klare Antwort; habe ich schon erwähnt: Die Patienten, die unter Imatinib keine MMR erreichen, haben schlechteres Überleben, auch wenn wir wechseln. Das heißt, es kommt ebenso wie beim Hodgkin auf die Intensität der Erstlinientherapie an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Dr. Ludwig bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde das gerne auch noch kommentieren, weil ich glaube, dass wir hier wirklich in einer ganz besonderen Situation sind. Zum einen haben wir eine Erkrankung, die wir anders als viele andere onkologische Erkrankungen mit den verfügbaren Medikamenten sehr gut behandeln und wahrscheinlich sogar heilen können.

Zum Zweiten haben wir jetzt verschiedene Alternativen. Nur zur Erinnerung: Man kann auch, wenn man sich Leitlinien anschaut, durchaus unterschiedliche Ergebnisse finden. Das spiegelt in gewisser Weise auch die Unsicherheit wider, die auch Fachleute auf diesem Gebiet haben. Die aktuellen NCCN-Leitlinien stellen sowohl bei niedrigem Risiko-Score als auch bei hohem CML-Risiko-Score alle vier Wirkstoffe, die Herr Hochhaus kurz angesprochen hat, nebeneinander. Das heißt, sie sagen nicht, man muss mit dem oder dem beginnen, sondern man orientiert sich natürlich an den individuellen Gegebenheiten, an möglichen Kontraindikationen für einige dieser Tyrosinkinase-Inhibitoren beispielsweise bei vaskulären Erkrankungen, und entscheidet individuell. Das heißt, wir haben vier verschiedene Wirkstoffe, die wir gleichzeitig einsetzen können; einen harten Endpunkt Überlebenszeitverlängerung werden wir auf absehbare Zeit wahrscheinlich nicht sehen. Wir müssen dann also Surrogatendpunkte heranziehen, die natürlich validiert sein müssen.

Vor diesem Hintergrund ist es meines Erachtens für die frühe Nutzenbewertung extrem schwierig, am Ende des Tages zu sagen, Zusatznutzen ja oder nein; denn diese Situation haben wir bei den meisten anderen onkologischen und auch anderen Erkrankungen nicht. Vor diesem Hintergrund stehen diese vier Wirkstoffe im Augenblick relativ parallel nebeneinander. Einfach zu sagen, das ist nun besser, ist nicht möglich.

Ein weiteres Problem ist ein ökonomisches Problem: Während wir normalerweise auch in der Onkologie, gelegentlich aber in anderen Indikationen, die Situation haben, dass Konkurrenz das Geschäft belebt, ist hier genau das Gegenteil der Fall. Wir haben in den letzten Jahren gesehen, dass jeder neue Tyrosinkinase-Inhibitor noch einmal teurer wurde und Imatinib inzwischen generisch ist. Das ist noch ein anderes Problem, was aber sicherlich auch inhaltlich da hineinspielt.

Vor diesem Hintergrund – wir haben das wirklich sehr ausführlich diskutiert, auch in der AkdÄ – glauben wir, dass ein Zusatznutzen im Augenblick durch die Daten der BFORE-Studie nicht da ist. Wir haben sehr dafür plädiert, dass man jetzt in der Nutzenbewertung eine Befristung vornimmt und nach zwei, drei Jahren erneut schaut, ob noch härtere Daten vorliegen, und dann eine erneute Bewertung vornimmt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Ludwig. – Jetzt kommt Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich hätte noch eine Frage zu den tiefen molekularen Remissionen. Herr Hochhaus hatte ja angesprochen, die MMR sei eine Grundlage für tiefe Remissionen. Wenn man sich die Studiendaten ansieht, dann sind die tiefen Remissionen mit 4 oder 4,5 Logarithmusstufen allerdings nach 24 Monaten nicht signifikant unterschiedlich zwischen Imatinib und Bosutinib. Daran schließt sich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer an: Wird denn in der Studie ermöglicht, dass die Patienten bei Erreichen einer tiefen molekularen Remission Bosutinib absetzen können, und erheben Sie dann, wenn sie das absetzen können, patientenrelevante Endpunkte wie Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse nach dem Absetzen weiter?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Ich möchte zu der ersten Frage antworten. Der Zeitpunkt 24 Monate ist zu früh zum Absetzen; das sagen alle Leitlinien, das sagen die Erfahrungen. Wir haben im Moment auf der Grundlage der EURO-SKI-Studie die Empfehlung, unter Imatinib mindestens fünf Jahre zu behandeln und bei tiefer molekularer Remission abzusetzen; unter Zweitgenerations-Inhibitoren – untersucht ist das ja sehr systematisch für Nilotinib – mindestens drei Jahre zu behandeln. Nilotinib hat das Absetzen ja inzwischen im Label, und hier wurde die Studie mit drei Jahren Behandlungsdauer Minimum gemacht, sodass ich diese 24-Monate-Daten auch für vorläufig halte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert dazu.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Ich will noch einmal deutlich machen, dass das MR⁴ und MR^{4,5} zum 12-Monats-Datenschnitt signifikant war. Selbst zum 24-Monats-Datenschnitt war zwar die Rate an sich nicht signifikant, aber die Zeit bis zum MR⁴ war signifikant, die Zeit bis zum MR^{4,5} war mit einem p-Wert von 0,0545 aus unserer Sicht Borderline – das war also sehr knapp –, sodass wir da sehen, dass das MR⁴ und MR^{4,5} trotzdem eine sehr starke Tendenz zeigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Göbel bitte. – Herr Kuhn, haben Sie noch eine Nachfrage?

Herr Kuhn: Genau, eine Frage war nicht beantwortet worden, nämlich, ob das Bosutinib in der Studie im Falle einer tiefen Remission abgesetzt werden kann und ob Sie dann patientenrelevante Endpunkte weiter erheben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Das war so im SAP nicht vorgesehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Jetzt aber Herr Göbel.

Herr Göbel: Wir haben eine ganze Menge Fragen, aber da sich die Diskussion jetzt gerade ein wenig gewandelt hat, würde ich zuerst gerne wissen wollen, wie denn die Kliniker, die hier als Experten anwesend sind, die Gleichwertigkeit von Imatinib, Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib in der Erstlinientherapie begründen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Ich sehe keine Gleichwertigkeit für Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib. Alle Medikamente sind sehr individuell. Wir haben für die Zweitgenerations-Inhibitoren, also alle außer Imatinib, deutlich bessere Daten hinsichtlich der molekularen Remission; darüber haben wir geredet, das brauche ich nicht weiter auszuführen. Wir haben eine Gleichwertigkeit bezüglich eines sehr guten Gesamtüberlebens; aber ich sehe insbesondere keine Gleichwertigkeit für die Auswahl der Medikamente nach Vorerkrankungen. Ich würde keinem Patienten mit schwerem Diabetes oder schweren vaskulären Vorerkrankungen Nilotinib geben. Ich würde keinem Patienten mit einer Lungenerkrankung Dasatinib geben, weil wir wissen, dass diese Nebenwirkungen durch die Medikamente potenziert werden. Insofern ist eine weitere Auswahl, ein viertes Medikament, sehr sinnvoll. Also, ich sehe diese Gleichwertigkeit in der Auswahl für den individuellen Patienten nicht, sondern ich begrüße es, hier als Kliniker eine größere Auswahlmöglichkeit zu haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann dazu noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht spielen Sie direkt auf unsere Grafik für die Leitlinien an, wo wir es nebeneinandergesetzt haben; da gab es intensive Diskussionen. Zudem haben wir in Deutschland, in den deutschsprachigen Ländern, ein wenig das Privileg, dass die hiesige Studiengruppe Trendsetter weltweit ist. Die Diskussion in der Leitliniengruppe war so: Es gibt keinen Vergleich Bosutinib vs. Dasatinib, keinen Vergleich Bosutinib vs. Nilotinib, und es gibt keinen Überlebensunterschied. Das heißt, von den Endergebnissen her haben wir sie zumindest so gesehen, dass wir keinen von denen nach oben setzen können.

Das ist genau das, was Herr Hochhaus sagte: Nebenwirkungen von Imatinib – gut, Sie wissen es von allen Patienten – wie Muskelkrämpfe, Flüssigkeitsretention, offene Beine und manchmal nicht heilende Wunden sind durchaus belastend. Bei Dasatinib kommt es zudem zu Pleuraergüssen, bei Nilotinib vor allem zu kardiovaskulären Komplikationen, Lipidstoffwechselstörungen, Zuckerentgleisung, Hyperglykämien, und bei Bosutinib sind Leberprobleme und vor allem Diarrhö belastend. Also guckt man es sich wirklich nach dem jeweiligen Patienten aus, und da wir keinen nach oben setzen können, haben wir fairerweise gesagt: Zum jetzigen Zeitpunkt müssen wir sie nebeneinandersetzen. Vielleicht muss man zu Imatinib noch sagen, da es dafür auch Daten sowohl für 400 als auch für 600 mg oder sogar 800 mg gibt, dass die höheren Dosierungen dann aber auch deutlich mehr Nebenwirkungen haben. Deswegen ist es für uns ein angenehmer Luxus, sie gleichsetzen zu dürfen.

Herr Göbel: Da hätte ich gleich noch eine Nachfrage. Wenn Sie als Kliniker den Patienten individuell im Vordergrund sehen, was sind jetzt die konkreten Anwendungsgebiete? Wann setzen Sie einen Patienten dann in der Erstlinie auf Bosutinib? Es wurde ja zum Teil vom pharmazeutischen Unternehmer schon das eine oder andere in dieser Richtung gesagt; aber mich würde da halt die Klinikermeinung interessieren: Was sind die idealen Fälle für Bosutinib in der Erstlinientherapie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Herr Göbel, Sie kennen mich seit vielen Jahren, und Sie wissen, dass der Patient im Mittelpunkt steht, nicht irgendeine Statistik, die das eine oder andere in der Gesamtpopulation in den Vordergrund stellt.

Die Aufklärung eines neu diagnostizierten CML-Patienten sollte zwei Stunden dauern. Die zwei Stunden muss man sich nehmen, nicht hintereinander weg, das können zwei oder drei Termine sein. Aber genau die Fragen, die Sie soeben gestellt haben, gehören mit hinein, wenn es um die Auswahl des besten Medikamentes geht. Die erste Frage des Patienten ist natürlich: Wie alt kann ich mit dieser Krankheit werden? Oder, anders gefragt: Wann sterbe ich an dieser Krankheit? Da haben wir mit allen genannten Medikamenten heute die sehr gute Situation, ihnen sagen zu können, dass sie eine Leukämie haben, die man heute sehr gut behandeln kann.

Aber die individuelle Situation hat, wie ich eben schon kurz ausgeführt habe, andere Therapieziele; da will ich noch mal etwas tiefer ins Detail gehen. Es gibt eine große Gruppe von Patienten, die nicht lebenslänglich behandelt werden wollen und nicht lebenslänglich die Nebenwirkungen haben wollen. Für diese Patienten würde ich aus den Gründen, die wir diskutiert haben, einen Zweitgenerations-Inhibitor auswählen, kein Imatinib. Bei der Auswahl unter diesen hängt es dann wirklich von den Vorerkrankungen, von den Begleiterkrankungen

ab. Herr Wörmann hat eben schon zusammengefasst, welche Nebenwirkungen zu erwarten sind und welche Begleiterkrankungen deshalb Ausschluss für die entsprechenden Nebenwirkungen sind. Dass das Ganze nicht schwarz-weiß ist und letztendlich für jeden Patienten nicht nur ein Medikament infrage kommt, sondern manchmal durchaus zwei oder drei, aus denen man auswählen kann, ist auch richtig. Aber insgesamt haben wir eine weitaus individualisiertere Therapiesituation, wenn wir mehr Medikamente zur Auswahl haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie haben noch eine Frage?

Herr Göbel: Das beantwortet meine Frage noch nicht ganz. Welcher Patient kriegt denn bei Ihnen Bosutinib?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Es bekommt derjenige Patient, der erst einmal eine tiefe molekulare Remission als Ziel hat, und dann in der Auswahl der Patient, der keine vorbestehende Lebertoxizität und weiter keine Darmerkrankung hat. Das sind Ausschlusskriterien für die initiale Bosutinib-Therapie. Alle anderen können es kriegen.

Nun zur nächsten Frage nach dem Unterschied zwischen Bosutinib und Dasatinib, zwischen Bosutinib und Nilotinib. Da wären dann vaskuläre Erkrankungen, Diabetes bzw. Lungenerkrankungen in die Abwägung einzubeziehen. Wenn alles nicht vorliegt, haben Sie die freie Auswahl, und die kann man dann auch treffen, so muss man ehrlich sagen. Aber wenn Derartiges vorliegt, wie es bei einer großen Zahl von Patienten der Fall ist – ich muss noch einmal erwähnen, dass wir hierbei von einem medianen Erkrankungsalter von 60 Jahren reden; das heißt, die Hälfte der Patienten ist älter als 60 Jahre, und in diesem Alter liegen Vorerkrankungen vor –, sollten sie auch berücksichtigt werden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann noch einmal, und dann kommt Herr Jantschak dran.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben keinen Therapiealgorithmus, den man ins Internet eingeben kann, worauf von DocMorris dann das Rezept zugeschickt wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt ist Herr Jantschak dran.

Herr Dr. Jantschak: Wir haben noch eine Frage an Herrn Hochhaus. – Sie haben gesagt, Sie würden einem Patienten Bosutinib empfehlen, der eben eine tiefe molekulare Remission wünscht. Noch einmal die Rückfrage an Pfizer: Habe ich das richtig verstanden, der Endpunkt war jetzt signifikant oder nicht signifikant?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Meinen Sie jetzt das tiefe molekulare Ansprechen?

Herr Dr. Jantschak: Tiefe.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Dort hatten wir nach 24 Monaten beim MR⁴, in der Zeit bis zum MR⁴ eine Signifikanz und bei der Zeit bis zum MR^{4,5}, also bis zum noch tieferem Ansprechen, ein knapp nicht signifikantes Ergebnis. Wir würden sagen, es ist ein Borderline-p-Wert; der p-Wert betrug 0,0545, dementsprechend war es nicht signifikant, aber knapp. Dazu muss man noch

sagen: Nach zwölf Monaten waren für beide Endpunkte sowohl die Raten, also die Inzidenzen, als auch die Zeit bis zum MR⁴ und MR^{4,5} allesamt signifikant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Worauf legt man in der Praxis den Fokus, auf MR⁴ oder MR^{4,5}?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Die EURO-SKI-Studie, eine große europäische Investigator Initiated Study, mit mehr als 800 Patienten hat belegt, dass MR⁴ ausreichend ist, dass wir MR^{4,5} nicht unbedingt brauchen, dass die tiefere Remission keinen Vorteil gegenüber der MR⁴ bringt, dass aber die Dauer der tiefen Remission der entscheidende Parameter ist. Deshalb ist diese Diskussion um den Zweijahreszeitpunkt – das habe ich vorhin schon beantwortet – mir etwas zu früh. Wir müssen länger abwarten, wir brauchen noch eine Konsolidierung der tiefen molekularen Remission, um dann tatsächlich absetzen zu können; aber noch tiefer ist nicht besser.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Noch eine weitere Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Genau. Es geht noch einmal sozusagen um das Wirkspektrum von Bosutinib. Wenn es als Firstline gegeben wird – es hat ja nachweislich eine höhere Affinität zum Target –, was gibt man denn, wenn Bosutinib versagt? Welche Optionen haben also die Patienten nach Bosutinib-Versagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Strunz.

Frau Dr. Strunz (Pfizer): Da möchte ich auf die Onkopedia-Leitlinien hinweisen. Laut Onkopedia-Leitlinien werden nach Versagen des Erstlinien-TKI alle für die vorbehandelten Patienten zugelassenen TKI gleichwertig empfohlen; hier gibt es also keinen Unterschied. Das heißt, in der Zweitlinie kommt in diesem Fall dann Bosutinib nicht in Betracht, aber Dasatinib oder Nilotinib; bei Vorliegen einer T315I-Mutation wäre es das Ponatinib.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu auch Herr Hochhaus bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Es gibt zwei grundsätzliche Arten der Resistenz. Die eine Art ist die BCR-ABL-Reaktivierung, insbesondere durch spezifische Punktmutationen, die eine klonale Selektion dieses resistenten Klons auslösen. Hier sind bei Bosutinib die 299-Mutation und die 315-Mutation die Achillesferse. Für 315 haben wir Ponatinib zugelassen, für 299 kommen eigentlich alle anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren infrage, weil diese Mutation sensibel ist. Für die BCR-ABL-unabhängige Resistenz kommen meines Erachtens alle Multikinase-Inhibitoren in Betracht. Hierbei würde ich kein Imatinib einsetzen. Aber alle anderen kommen infrage, wie Frau Strunz eben schon erwähnt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Ermisch bitte.

Herr Dr. Ermisch: Da die Diskussion jetzt noch einmal genau dahin zurückgegangen ist, sei einfach für die Diskussion einmal Folgendes unterstellt: Man sieht das Ansprechen als direkt relevant. Welche Bedeutung hat dann die Zeit bis zum Ansprechen, wenn jetzt hier festgestellt wurde, dass nach 24 Monaten sowieso nichts daraus abgeleitet würde, sondern man auf jeden

Fall noch weiterbehandelt, bis drei Jahre, vier Jahre, fünf Jahre, je nach Behandlung? Also, ist es dann überhaupt relevant, ob ich das einen Monat früher oder einen Monat später erreiche?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus bitte.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Ich möchte betonen, dass der Hauptendpunkt der Studie nicht das tiefe molekulare Ansprechen war, sondern das MMR, major molecular remission, die 3 Log-Reduktion nach zwölf Monaten. Da ist die Signifikanz gezeigt worden; das hat zwei Richtungen, das eine in Richtung Surrogat Überleben, das andere in Richtung Surrogat tiefe molekulare Remission. Nur das ist Studieninhalt und Studienendpunkt, und das erkennen wir als Kliniker als relevant an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann dazu noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO) Die Dauer der molekularen Remission ist entscheidend. Wenn man sie eher erreicht, kann man potenziell früher absetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich will auch an dieser Stelle noch einmal weiter diskutieren. Wir haben uns eben darüber unterhalten, was eigentlich der Informationsbedarf ist. Also, wir würden gern für den Patienten wissen, ob er länger lebt – ja, das ist die Frage, die Ihnen gestellt wird, habe ich verstanden – und ob mit dem Absetzen der Medikation gegebenenfalls mit den damit verbundenen Vorteilen von weniger Nebenwirkungen eine verbesserte Lebensqualität, die man dann messen müsste, erreicht wird. All diese anderen Informationen über das Overall Survival hinaus, das Endpunkt ist und erhoben werden soll, kann diese Studie uns nicht liefern. Das empfinde ich als hochgradig unbefriedigend, muss ich sagen.

Sie haben ja bereits darauf hingewiesen, dass Sie nicht vorsehen, dass dieses Absetzen von Bosutinib in der Studie möglich ist. Sie hören auch auf, Nebenwirkungen und Lebensqualität zu messen, sobald die Studienmedikation endet. Das ist auch etwas, was nicht notwendig wäre. Ich denke, Sie sollten das einfach weiter messen, um genau diese Informationen für den Patienten dann auch zur Verfügung stellen zu können. Insofern halte ich es für wichtig, dass wir auch an diesem Beispiel jetzt wieder darüber ins Gespräch kommen, wie diese Studien eigentlich aussehen müssen, damit wir in Zukunft die Fragen, die wir auch in diesem Verfahren haben, tatsächlich beantworten können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Wieseler. – Herr Hochhaus dazu.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Ich darf hier auf die ENESTnd-Studie verweisen. Die ENESTnd-Studie wurde, wie gesagt, 2010 erstmalig publiziert, von Novartis durchgeführt, Nilotinib vs. Imatinib. Hier gibt es Forderungen von der FDA, dass man genau das, was Sie vorschlagen, nicht macht, dass man nämlich zehn Jahre Beobachtung zwischen den beiden Studien-Armen durchhält und die Patienten nicht motiviert abzusetzen, obwohl sie es könnten, rein medizinisch betrachtet, um wirklich diesen langfristigen Vergleich der beiden Therapiearme zu haben.

Wir haben hier das Problem, dass wir als Kliniker im Rahmen der Studie absetzen wollen, aber von der FDA und über die FDA vom Sponsor, von der Firma, gebeten werden, es nicht zu tun, um den Vergleich langfristig zu haben. Insofern gibt es hier die methodische Balance und das

Problem, einerseits die ursprüngliche Studienfragestellung durchzuhalten, andererseits aber auch neue Fragestellungen wie eben das Absetzen einzuführen, das jetzt hier patientenrelevant ist. Jetzt sind die zehn Jahre fast herum, jetzt können wir es auch tatsächlich tun; aber ich hätte es bei einigen Patienten in dieser Studie gerne früher abgesetzt. Aber methodisch wurde es so nicht gewünscht. Natürlich ist jeder Patient frei, selbstständig abzusetzen. Aber Sie gehen ja von der Methode aus, welche Fragestellungen wir wirklich in eine solche Studie hineinsetzen. Insofern würde ich hier die Hauptfragestellung des Vergleichs dieser beiden Medikamente weiterhin in den Vordergrund stellen, bevor wir die Studienaussage durch Absetzen und damit eben Ausscheiden aus der Studienmedikation verdünnen, für die Studie betrachtet. Für die generelle Population betrachtet ist das Absetzen natürlich eine hervorragende Chance.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Ludwig dazu noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich glaube, das ist ein grundsätzliches Problem, das sehr wichtig ist. Ich unterstütze vollkommen, was Frau Wieseler gesagt hat. Ich denke, das sind wesentliche Parameter, die wir aus klinischen Studien viel zu selten bekommen. Was die FDA oder was die EMA da sagt, ist für mich erst einmal sekundär.

Entscheidend ist, dass wir sehr früh bei der Planung derartiger Studien im Rahmen des Scientific Advice alle relevanten Akteure an einen Tisch bringen und darüber diskutieren: Wie ist die Situation? In der Onkologie haben wir innerhalb von fünf Jahren über 62 neue Medikamente bekommen; wir haben in vielen anderen Arealen das Problem, dass wir viele Substanzen gleichzeitig auf den Markt bekommen haben, ohne letztlich eine Comparative Effectiveness bewerten zu können. Hinsichtlich der CML sind wir – das habe ich gesagt – in einer sehr privilegierten Situation, weil wir Informationen haben, um individuelle Entscheidungen treffen zu können.

Aber grundsätzlich ist es extrem wichtig, dass derartige Fragen künftig sehr früh, bevor überhaupt das Design festgelegt wird, in Gesprächen bei der EMA, die ja für uns zuständig ist, besprochen werden, dass da Fachleute wie Herr Hochhaus für CML und Patientenvertreter dabei sind und dass man derartige Dinge festlegt und diese Studiendesigns ganz anders konzipiert, als es derzeit der Fall ist. Das ist eine Sache, für die ich mich auch bei der EMA stark mache und die ich für extrem wichtig halte. Von daher glaube ich, dass das wichtige Punkte sind, die wir im Augenblick aber nicht beeinflussen können; das müssen wir sagen.

Wir wissen ebenso, Herr Hochhaus, dass FDA und EMA auch noch einmal Lichtjahre auseinander sind, was die Zeitdauer der Beurteilung und diese Dinge angeht. Das heißt, wir sollten uns hier auf Europa konzentrieren und hier unsere Stimme erheben, damit wir vernünftige Studien bekommen, die auch Parameter, die dann wirklich wichtig sind, zum Beispiel Verbesserung der Lebensqualität durch rechtzeitiges Absetzen, adäquat über einen längeren Zeitraum erfassen, und uns nicht mit diesen häufig unzureichenden Daten in zulassungsrelevanten Studien abgeben müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kuhn bitte.

Herr Kuhn: Ich will noch einen anderen Themenkreis anschneiden, und zwar die unerwünschten Ereignisse bei Bosutinib. Zum einen geht die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Bei der System Organ Class Herzerkrankung haben Sie einen signifikanten Nachteil mit einem Effektschätzer von circa fünf; zehn vs. zwei Ereignisse. Da würde mich

interessieren, welche Art Ereignisse das waren. Auch bei den anderen Ereignissen, bei Diarrhöen und bei den Leberfunktionsstörungen, würde mich interessieren, wie oft sie zum Abbruch der Therapie geführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert bitte.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Wenn Sie gestatten, würde ich einmal kurz eine Zahl herausuchen und dann antworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gerne.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Zunächst zur System Organ Class: Wie Sie schon gesagt haben, ist es eine System Organ Class. Das heißt, sie umfasst mehrere Preferred Terms. Sie haben richtig gesagt, es hat eine Inzidenz von 10 : 2. Ich will noch kurz darauf eingehen, dass diese System Organ Class an dieser Stelle zum einen sehr geringe Inzidenzen hat, nämlich nur zehn und zwei, und dass zum anderen diese System Organ Class nur deshalb einen signifikanten Nachteil zeigt, da sie die PTs einfach aufsummiert. Nur dadurch kommt diese Signifikanz zustande. Als PTs sind zum Beispiel Atrial Fibrillation, Cardiac Failure oder Ähnliches genannt. Diese haben alle eine Inzidenz von 2 zu 0 oder 1 zu 0 bzw. umgedreht.

Bei der Diarrhö hatten Sie ebenfalls etwas gefragt; Entschuldigung, das ist bei mir jetzt wieder untergegangen.

Herr Kuhn: Kein Problem. Bei den Diarrhöen und bei den Leberfunktionsstörungen war die Frage, in wie vielen Fällen sie zum Abbruch der Therapie mit Bosutinib geführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Strunz bitte.

Frau Dr. Strunz (Pfizer): Die Therapieabbrüche aufgrund einer Diarrhö \geq Grad 3 waren unter Bosutinib sehr selten. Das waren nur zwei Patienten, 0,8 Prozent; bei Imatinib war es kein Patient. Aber trotz dieser deutlich höheren Inzidenz von Diarrhöen waren eben hier die Therapieabbrüche aufgrund einer Diarrhö selten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger, bitte ergänzend.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Deshalb unterscheidet sich insgesamt die Therapieabbruchrate zwischen Imatinib und Bosutinib nicht, und wie Herr Leverkus eben sagte, ist auch nicht von der Lebensqualität beeinträchtigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kuhn bitte noch einmal.

Herr Kuhn: Das muss ich einmal klarstellen. Die Therapieabbrüche wegen UEs waren statistisch signifikant unterschiedlich mit einer Hazard Ratio von 1,7 und einem p-Wert von 0,025. – Außerdem hatte ich noch danach gefragt, wie oft Leberwerterhöhungen zum Therapieabbruch geführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Strunz bitte.

Frau Dr. Strunz (Pfizer): Die Therapieabbrüche, die auf eine Beeinträchtigung der Leberfunktion \geq Grad 3 zurückzuführen waren, lagen bei 4,9 Prozent unter Bosutinib, bei

0,4 Prozent unter Imatinib. Das sind unter Bosutinib zwölf Patienten und ist unter Imatinib ein Patient. Hierzu ist aber auch noch zu sagen, dass es sich bei neun der insgesamt zwölf Patienten, bei denen es zu einem Therapieabbruch aufgrund der beeinträchtigten Leberfunktion kam, um erhöhte Lebertransaminasen handelte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Strunz. – Es kommt jetzt Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Ich würde da gerne mit einer Frage an die Kliniker weitermachen. Das IQWiG sieht ja quasi den Unterschied in der Leberproblematik und den Schaden daraus. Ist das etwas, was in der Klinik für Sie wirklich ein Problem darstellt, oder würden Sie, wenn jetzt nicht in der Studie eine bestimmte Dosis und bestimmte Zeitabläufe vorgegeben wären, diese Fälle durch Therapieintervallverlängerung und durch Dosisreduzierung usw. problemlos in den Griff bekommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Wir kannten ja diese Probleme aus der Secondline-Studie und aus der ursprünglichen Erstlinienstudie, die ja nicht zu einem positiven Ergebnis führte, weil die Dosis von Bosutinib in der ursprünglichen Studie, jetzt im Nachhinein gesagt, zu hoch angesetzt war und genau diese Nebenwirkung produziert hat. Die Firma hat das im Protokoll empfohlen, aber wir als Kliniker hatten natürlich die Erfahrung und haben insofern alle Maßnahmen eingesetzt, um die Nebenwirkungsrate möglichst niedrig zu halten, indem wir einerseits mit der empfohlenen niedrigeren Dosis von 400 mg angefangen haben, andererseits aber auch Diarrhöen konsequenter mit Loperamid behandelt haben, was auch sehr gut funktioniert.

Wichtig ist aber die Aussage, dass beide Nebenwirkungen, sowohl die Lebertoxizität als auch die Diarrhö, sehr transient sind. Das klingt in den Statistiken natürlich erst einmal hochsignifikant – es klingt nicht nur so, sondern es ist so –, aber wenn wir die Zeitdauer beider Nebenwirkungen mit den empfohlenen Dosisreduzierungen anschauen, ist das tatsächliche Absetzen des Medikaments nur sehr selten erforderlich. Insofern gibt es hier einen Lerneffekt bei der Anwendung von Bosutinib sowohl für die Dosis als auch für das Management der Nebenwirkungen, der sich sehr positiv dargestellt hat und managebar ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hochhaus. – Dazu ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das klinische Thema am Anfang ist die Diarrhö. Da muss man dann die Patienten instruieren und Management haben. Das gibt sich nach einer gewissen Zeit, das ist gut managebar. Die Leberwerte sind klinisch nicht so das Problem.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Strunz noch mal ergänzend.

Frau Dr. Strunz (Pfizer): Ich möchte noch einen wichtigen Punkt zur Beeinträchtigung der Leberfunktion in der BFORE-Studie ergänzen; denn die Ereignisse \geq Grad 3 waren zum Datenschnitt bei 97 Prozent der Patienten unter Bosutinib sowie bei 93 Prozent der Patienten unter Imatinib wieder abgeklungen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu? – Herr Mayer bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte nur einmal kurz zu den Aussagen von Herrn Hochhaus etwas ergänzen oder nachfragen. Sie sagten, vor der Studie war bekannt gewesen, was hier auftreten könnte, und trotzdem haben jeder 20. Patient aufgrund der Leberwerterhöhung die Therapie abgebrochen und auch die Diarrhöen wurden signifikant. Es wundert mich jetzt ein bisschen, dass Sie einerseits vom klinischen Alltag sprechen, dass es sozusagen beherrschbar oder managebar ist, es andererseits aber, obwohl es bekannt war, im Rahmen dieser Studie trotzdem zu diesen Nebenwirkungen gekommen ist, trotz Dosisanpassung und Ähnlichem. Das ist für mich eher eine Bestätigung, dass es trotzdem einfach im Rahmen der Studie eine Bestätigung der Nebenwirkungen gab, obwohl man sich derer eigentlich im Vorfeld bewusst war. Also, das wäre jetzt für mich nicht ein starkes Kriterium, zu sagen, es wäre jetzt in der normalen klinischen Praxis besser managebar, als es im Rahmen dieser Studie eigentlich hätte sein müssen, wenn man es vorher schon weiß.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Genau, meine Äußerung geht in dieselbe Richtung. Mich irritiert das auch. Also, es war ja bekannt – das wissen wir auch –, welche speziellen Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt und an der Leber auftreten. Meines Erachtens würde man, wenn man eine Studie konzipiert, mit der man eine Überlegenheit zeigen möchte, dann doch erwarten, dass gerade bei diesen relevanten Nebenwirkungen geschaut wird, inwieweit sie bleibend sind, lang andauernd, und dies detailliert auswertet. Das ist leider nicht geschehen; das halte ich einfach für ein Manko. Das geht aber in dieselbe Richtung wie das, was wir vorhin gesagt haben, dass beim Studiendesign sehr viel mehr Fachleute und Patienten beteiligt sein müssten, damit wir vernünftige Ergebnisse bekommen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Göbel.

Herr Göbel: Wir haben jetzt bei der Abbruchrate zwar gehört, was die Abbruchrate aufgrund der Nebenwirkungen ist. Ich wüsste allerdings gerne, wie die Abbruchrate von Bosutinib vs. Imatinib insgesamt ausschaut und wie die Abbruchrate in Bezug auf das Therapieversagen ist. Das wäre der eine Punkt meiner Frage.

Der andere Punkt geht auch in die Richtung UAEs: Was bewerten die Kliniker als problematischer, die Thrombopenie oder die Neutropenie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Strunz bitte.

Frau Dr. Strunz (Pfizer): ich möchte gerne auf den ersten Teil Ihrer Frage zurückkommen, die Gründe für die Therapieabbrüche. Insgesamt waren die Therapieabbrüche unter Bosutinib geringer als unter Imatinib; das waren 29,7 Prozent unter Bosutinib vs. 33,2 Prozent unter Imatinib. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren häufiger unter Bosutinib mit 19,5 Prozent vs. 10,5 Prozent unter Imatinib. Was jetzt die Therapieabbrüche angeht, die auf einen Progress oder ein Therapieversagen zurückzuführen sind, so sind diese etwa dreimal so häufig unter Imatinib mit 14,5 Prozent; unter Bosutinib waren das nur 5,2 Prozent.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Hochhaus dazu.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Eine kleine Ergänzung noch zum Wording: Abbrüche können transient oder auch langfristig sein. Wir beziehen uns hier in diesen Aussagen auf die transienten, also nicht auf die permanenten Abbrüche. Das ist meines Erachtens ganz wichtig. Die transienten sind natürlich dem Sicherheitsbedürfnis im Protokoll geschuldet, dass man hier keine höhergradigen Nebenwirkungen produziert.

Das Folgende betrifft den zweiten Teil Ihrer Frage: Was ist schlimmer, Thrombopenie oder Neutropenie? Beides gilt es zu vermeiden; aber das lässt sich bei der Therapie der CML nicht machen. Sie müssen ja von den zwei verschiedenen Situationen der Hämatopoese ausgehen. Sie haben einen leukämischen Klon, der 99 Prozent des Knochenmarks ausmacht, und 1 Prozent normale Hämatopoese im Knochenmark, und am Therapiebeginn – und das betrifft alle fünf Tyrosinkinase-Inhibitoren – können Sie, je nach Aktivität der normalen Hämatopoese, Neutropenien und Thrombopenien beobachten. Es sind insbesondere die Hochrisikopatienten mit einer sehr großen Milz, bei denen wir das beobachten. Sie sind aber im Großen und Ganzen transient. Natürlich würde ich die Therapie in dem Fall unterbrechen. Das betrifft aber, wie gesagt, alle Inhibitoren; das ist der Biologie der CML geschuldet. Um die Frage konkret zu beantworten: Ich sehe in diesem Fall keine Patientengefährdung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt kommt Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Noch einmal eine Frage an den pU zu der Lebertox. Waren diejenigen Patienten, die hier eine Lebertoxizität entwickelt haben, solche, bei denen das spontan aufgetreten ist, bei denen das vorher nicht abzusehen war, oder waren es eher Patienten, die schon eine vorgeschädigte Leber hatten, oder wurden sie komplett aus der Studie ausgeschlossen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert bitte.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Das können wir so nicht sagen; das haben wir nicht erhoben. Es wurde also nicht bei den einzelnen Patienten geguckt, die eine Leberfunktionsstörung hatten, ob sie auch vorher eine Erkrankung hatten. Das hatten wir so nicht im Dossier betrachtet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert ist jetzt dran. – Hat sich erledigt? – Dann Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt Ich habe eine Rückfrage an Herrn Hochhaus. Was heißt „vorübergehende Abbrüche“? Sind die Nebenwirkungen reversibel, und wird dann die Therapie fortgesetzt?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dann kommt Herr Jantschak noch einmal dran.

Herr Dr. Jantschak: Das IQWiG hat bei den Nebenwirkungen eine Subgruppeninteraktion gefunden, und zwar sollen bei Patienten > 65 Jahren die Nebenwirkungen von Bosutinib gravierender sein. Da ist meine Frage, ob das, bezogen auf die praktische Anwendung, sich so widerspiegelt und ob das Problem bei anderen TKIs auch besteht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus noch mal.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Bei anderen TKIs besteht das genauso. Das spiegelt sich in der klinischen Praxis wider und betrifft andere TKIs. Ich habe schon mehrfach auf die Vorerkrankungen hingewiesen. In Unkenntnis der vaskulären Nebenwirkungen bei Nilotinib wurde die ENESTnd-Studie ja ohne Ausschluss von vaskulären Vorerkrankungen durchgeführt. Hier sehen wir tatsächlich bei den Patienten mit deutlich mehr Vorerkrankung, das heißt insbesondere den älteren, auch deutlich mehr Nebenwirkungsrate. Also, es ist bekannt, dass wir eine Korrelation zwischen Grad und Ausmaß der Vorerkrankungen und Nebenwirkungshäufigkeit sehen, und das ist naturgemäß auch alterskorreliert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Noch eine Frage von Herrn Kuhn.

Herr Kuhn: Die Frage geht an die AkdÄ im selben Themenkreis. Wie schätzen Sie denn die externe Validität der Studienpopulation – Leber- und Nierenfunktionsstörungen waren ja zum Beispiel Ausschlusskriterien, auch kardiale Erkrankung war ein Ausschlusskriterium – für die Zielpopulation ein? Die Patienten mit CML sind ja in der Regel 55 Jahre oder älter. Kann man das übertragen, oder sehen Sie in der Praxis kränkere Patienten, bei denen Sie mit mehr Nebenwirkungen rechnen würden?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): So etwas kann man ziemlich generell beantworten. Sie werden nie in einer derartigen Studie, die vom pharmazeutischen Unternehmer designt und durchgeführt wurde, die gleiche externe Validität haben wie bei einer unabhängig geplanten Studie. Das heißt, das ist jetzt aber kein spezieller Vorwurf für diese Studie, sondern ein generelles Problem, insbesondere bei den Zulassungsstudien. Deswegen ist es ja so extrem wichtig, leider weiterhin nicht in Deutschland angekommen, dass nach der Studie weitere Studien gemacht werden, wobei ich ergänzen möchte, dass wir gerade bei der CML durch diese verschiedenen Initiativen natürlich in einer sehr günstigen Situation sind, weil wir wirklich sehr aussagekräftige Langzeitstudien und -daten haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja. – Herr Jantschak noch mal.

Herr Dr. Jantschak: Der pU hat ja im Dossier einen Vorteil bei der Augensymptomatik dargestellt. Da würde mich von den Fachgesellschaftlern und auch vom pU interessieren, was konkret unter dieser Augensymptomatik zu verstehen ist und wie sehr das den Patienten belastet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Die Darstellung hinsichtlich der Augenerkrankungen hatte sich speziell auf Ödeme im Auge bezogen. Wir haben einen klaren Vorteil bei Ödemen, der sich dann auch bei dem PT zu Ödem im Auge niedergeschlagen hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Jetzt haben wir mehrere Wortmeldungen. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das ganz kurz beantworten. Flüssigkeitsretention ist typisch. Sie erkennen die Leute unter Imatinib in der Ambulanz schon als solche, wenn sie dort sitzen, weil die Augenödeme haben. Das ist mit Bosutinib nicht der Fall; deswegen kann

man einen Unterschied daraus sehen. Aber das ist eine Blickdiagnose. Wenn Sie Leute in der Ambulanz sehen, die am Anfang Glivec bekommen, so haben sie diese Ödeme am Anfang.

Das Altersthema haben wir hier schon diskutiert bei Ponatinib. Da ging es ja darum, dass es diese schweren vaskulären Ereignisse gab. Dabei ist herausgekommen, dass in der ersten Studie relativ junge Patienten da waren, und im Feld kamen dann relativ viele vaskuläre Komplikationen auf. Es ist ein Problem der älteren Patienten, aber wohl nicht Bosutinib-spezifisch. Damals ist sogar die Zulassung von Ponatinib ausgesetzt worden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Ludwig und Herr Hochhaus haben sich auch noch ergänzend gemeldet.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir haben es in unsere Stellungnahme hineingenommen und haben, da verschiedene Onkologen beteiligt waren, die alle auch CML-Patienten behandeln, es als nicht relevant angesehen. Das ist eine Nebenwirkung, die man kennt, die man sieht, die wir aber nicht für relevant erachten. Das haben wir auf Seite 18 formuliert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Herr Wörmann hatte bezüglich der periorbitalen Ödeme schon Stellung genommen. Ich möchte das nur noch einmal zum Anlass nehmen, zum Ausdruck zu bringen, dass nicht die Zweitgenerations-Inhibitoren grundsätzlich die nebenwirkungsreichen sind, sondern die Langzeit-, niedriggradigen Nebenwirkungen von Imatinib besonders patientenrelevant und auch störend sind. Das sind Muskelkrämpfe, gastrointestinale Ereignisse und eben die periorbitalen Ödeme. Das sind die typischen Imatinib-Nebenwirkungen, die nicht zu ändern sind und eben langfristig da sind und auch Anlass waren, gerade bei Imatinib über Absetzen nachzudenken, und die die ersten Studien generiert haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend noch mal Herr Krüger bitte.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Hat sich erledigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Dann kommt Herr Göbel noch mal dran.

Herr Göbel: Ich würde gerne noch einmal zu dem eingrätchen, was Herr Hochhaus gerade gesagt hat. Bei der Lebensqualität hat sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Bosutinib und Imatinib gezeigt. Können Sie das als Kliniker auch bestätigen, insbesondere unter dem Gesichtspunkt Intensität?

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Ich meine, hier sind zwei Jahre für CML-Patienten eine kurze Zeit. Der Therapiebeginn der CML ist in jedem Falle, eigentlich egal, mit welchem Medikament wir das machen, erst einmal belastend; dies hat sich in den Lebensqualitätsfragebögen auch so dargestellt. Meines Erachtens kann man eine Verbesserung der Lebensqualität auch wiederum nur langfristig erwarten, wenn auch Absetzen für die Lebensqualität eine Rolle spielt. Also, hier braucht es eine längere Beobachtungszeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Es gibt noch eine Frage. Bitte schön, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch zwei Fragen an den pU. Eine Frage betrifft die bedingte Zulassung. Der Wirkstoff wurde ja ursprünglich 2013 mit einer Conditional-Zulassung auf den Markt gebracht; jetzt, da die Phase-III-Studie im Prinzip vorliegt, hat die EMA den CMA-Status auch nicht aufgehoben. Können Sie sagen, woran das liegt, welche Gründe, welche Erwägungen die EMA hatte?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Strunz bitte.

Frau Dr. Strunz (Pfizer): Das Conditional Approval bezog sich ja nur auf die vorbehandelten Patienten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert ergänzend.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Ich möchte noch ergänzen. Die Auflage war einfach, dass in der Viertlinie noch mehr Patienten betrachtet werden sollten, und da hat die EMA eine Auflagenstudie verlangt. Das ist der Hintergrund für diese bedingte Zulassung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Rasch hatte sich noch dazu gemeldet.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich hätte zum Schluss noch eine kleine, aber für uns wichtige Anmerkung, die zwar vielleicht für dieses Verfahren weniger von Bedeutung ist, aber für die nachfolgenden. Das IQWiG hat in der vorliegenden Nutzenbewertung, wie zuletzt häufiger, die Responderanalyse für einen Morbiditätseindpunkt ausgeschlossen, in diesem Fall EQ-5D. An der Stelle hat man hier einen anerkannten, einen im Verfahren bereits akzeptierten Standard verwendet, eine Validierungsstudie, die jetzt vom IQWiG als nicht mehr gut genug erachtet wurde. Wir finden, dass diese Art, die Validierungsstudien mittlerweile abzulehnen, auf Basis unausgeglichener Erkenntnisse basiert. Das IQWiG zitiert hier weitestgehend Abstracts aus Vorträgen. Es ist für uns kein neuer, wissenschaftlich etablierter Standard. Es wurde dazu auch keine Diskussion in Deutschland geführt. Das ist auch nicht Gegenstand des Methodenpapiers.

Wir sehen also mit großer Sorge, dass für alle patientenberichteten Endpunkte im Bereich der Morbidität, im Bereich der Lebensqualität zukünftig die Responderanalysen kaum noch durchzuführen sind. Stattdessen würde man die konservativste Art der Analyse anwenden. Wir haben auch in unserer Stellungnahme auf die Beispiele hingewiesen, dass dies dann auch zunehmend dazu führen kann, dass man den Zusatznutzen eben nicht mehr nachweisen kann. Wir würden also beim G-BA sehr dafür plädieren, dass man es bei dem etablierten Standard, der bereits in mehreren Verfahren akzeptiert wurde, belässt und nicht auf Basis dieser unausgeglichener Erkenntnisse einen neuen Standard setzt. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Rasch. – Frau Boldt.

Frau Dr. Boldt: Noch eine kurze Rückfrage an Herrn Hochhaus. Sie hatten gesagt, ältere Patienten haben auch mehr Nebenwirkungen. Jetzt zeigt die Studie bei schweren Nebenwirkungen auch nur bei Betrachtung der älteren Patienten über 65 Jahre trotzdem einen Nachteil für Bosutinib. Bleiben Sie bei Ihrer Einschätzung, dass die Nebenwirkungen dennoch nicht klinisch relevant sind?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hochhaus.

Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO, UKJ): Sie sind klinisch relevant, weil wir ja auch reagieren müssen. Insofern sind sie auch klinisch relevant; sie sind aber in den meisten Fällen transient und insofern managebar. Sie sind durch kurzfristiges Absetzen und die Wiederaufnahme der Therapie in niedriger Dosis auch zu managen. Das habe ich bei vielen Patienten erlebt. Es gibt Einzelfälle, bei denen das nicht erfolgreich ist, aber bei den meisten Patienten ist die Wiederaufnahme der Therapie in einer Dosis von 300 mg dann erfolgreich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Jantschak noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Noch eine letzte Frage an den pU, und zwar zu weiteren Datenschnitten, die hier vorliegen, sowie dazu, wann Sie erwarten, dass der finale Datenschnitt ungefähr vorliegt. Dazu noch die Frage: Erwarten Sie, dass zum finalen Datenschnitt dann auch aussagekräftige OS-Daten vorliegen? Hat die Studie überhaupt die Power hier, einen OS-Unterschied zu zeigen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Siebert.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Die Studie ist bis 2020 geplant; dann wären die fünf Jahre beendet. Zu diesem Zeitpunkt soll auch noch einmal eine abschließende Analyse vorliegen, sowohl zum Overall Survival als auch zum Ansprechen; das sind zwei Endpunkte, die definitiv mit eingeplant sind. Wenn man jetzt davon ausgeht, dass man das Hazard Ratio behielte und man die Todesfälle hochrechnen könnte – alles sehr theoretisch –, dann würden wir eine Power von 65 Prozent zum Fünfjahres-Datenschnitt erwarten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Holtkamp von der Patientenvertretung noch mal, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ergänzend noch eine Frage zu dem Studienprogramm. Planen Sie denn auch irgendetwas in Richtung Absetzstudien? Dieses Konzept ist ja tatsächlich aus Patientensicht sehr interessant.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Krüger bitte.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Wir werden die Daten zum Ansprechen im Verlauf weiter angucken. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es keine Entscheidung für oder gegen eine Absetzstudie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich stelle fest, dass es keine weiteren Fragen gibt. Es ist üblich, dass unter dem Eindruck der Fragen und der Antworten der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit hat, seine Position unter diesem Eindruck der Anhörung noch einmal zusammenfassend darzustellen. Wer macht das? – Herr Leverkus bitte.

Herr Leverkus (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die offene und interessante Diskussion. Wir würden uns freuen, wenn Sie mit nach Hause nehmen würden, dass Bosutinib ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis hat. Wir würden uns freuen, wenn Sie mit nach Hause nehmen würden, dass molekulares Ansprechen akzeptierter Endpunkt in der Indikation ist. Wir würden uns freuen, wenn Sie mit nach Hause nehmen würden, dass Bosutinib und Imatinib eine vergleichbare Lebensqualität haben. Wir

würden uns weiter freuen, wenn Sie mit nach Hause nehmen würden, dass Bosutinib eine wichtige Option für Patienten mit CML in der Erstlinie ist. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Damit schließe ich diese Anhörung und bedanke mich bei allen Teilnehmern.

Schluss der Anhörung: 11:23 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2017-B-226 Bosutinib

Stand: November 2017

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Bosutinib

[Neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie (Ph+-CML) in der chronischen Phase (CP)]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

<p>Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</p>	<p><i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i></p>
<p>Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</p>	<p><i>Nicht zutreffend</i></p>
<p>Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen</p>	<p>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Nicht zutreffend</p> <p>Weitere Beschlüsse: Nicht zutreffend</p>
<p>Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</p>	<p><i>Siehe systematische Literaturrecherche</i></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Bosutinib	<u>Geplantes Anwendungsgebiet:</u> Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+-CML) in der chronischen Phase (CP)
Chemotherapien:	
Hydroxy-carbamid L01XX05 (Litalir [®] , generisch)	Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit.
Proteinkinase-Inhibitoren:	
Dasatinib L01XE06 (Sprycel [®])	SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> • neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase. • CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat.
Imatinib L01XE01 (Glivec [®] , generisch)	Glivec ist angezeigt zur Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> • Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird. • Erwachsenen und Kindern mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise.
Nilotinib L01XE08 (Tasigna [®])	Tasigna ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.

Immunmodulatoren:	
Interferon alfa-2a L03AB04 (Roferon®-A)	<p>Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: ...</p> <ul style="list-style-type: none"> – Philadelphia-Chromosom-positive, chronisch-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potenzial für diese Indikation angesehen werden kann. ...
Interferon alfa-2b L03AB05 (IntronA®)	<p><u>Chronische myeloische Leukämie:</u></p> <p><i>Monotherapie</i></p> <p>Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokations-positiver, chronischer myeloischer Leukämie. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch < 34 % Ph+-Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch ≥ 34 %, jedoch < 90 % Ph+-Zellen im Knochenmark.</p> <p><i>Kombinationstherapie</i></p> <p>Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

Inhalt

Systematische Recherche:.....	5
Indikation:.....	6
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	7
Cochrane Reviews	7
Systematische Reviews.....	7
Leitlinien	22
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	28
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Literatur:.....	31

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 13.10.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 244 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 7 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

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

Abkürzungen:

AE	Adverse event
Akdae	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
AP	Accelerated phase
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BC	Blast crisis
CCO	Cancer Care Ontario
CCyR	Complete cytogenetic response
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	Complete molecular response
CP	Chronic phase
DAHTA	Datenbank der Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DRKS	Deutsches Register Klinischer Studien
ESMO	European Society for Medical Oncology
FEM	Fixed effects model
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KD	Kinase Domain
MMR	Major molecular response
MR ^{4,5}	Deeper molecular responses
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PFS	Progression free survival
RCT	Randomized controlled trial
REM	Random effects model
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine Kinase Inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

Es konnten keine relevanten IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse identifiziert werden.

Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert werden.

Systematische Reviews

<p>Haguet H et al., 2017 [4].</p> <p>Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the absolute risk of arterial and venous occlusive events in CML patients treated with new generation BCR-ABL TKIs and to estimate the odds ratios (ORs) compared with imatinib.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with chronic myeloid leukemia Intervention: TKIs (dasatinib, nilotinib and ponatinib) Komparator: Imatinib Endpunkt: risk of arterial and venous occlusive events</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Bis 8. November 2016 in PubMed, Scopus, and the Cochrane library und Abstracts (American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, and European Society of Medical Oncology) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 12 RCTs, n=2217 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score; Statistical heterogeneity: Cochran's Q statistic and I² value. Publication bias was evaluated by funnel plots.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: The general characteristics of the selected studies are reported in Table 1. Funnel plots demonstrated no evidence of publication bias, and the I² statistic indicated no (arterial risk) or very low (venous risk) heterogeneity among studies.</p> <p><small>Table 1. Characteristics of the selected clinical trials and quality assessment.</small></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; font-size: small;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study ID</th> <th rowspan="2">Study design</th> <th colspan="2">Experimental arm</th> <th colspan="2">Control arm</th> <th rowspan="2">No. of patients</th> <th rowspan="2">Population</th> <th rowspan="2">Age (mean ± SD)</th> <th rowspan="2">% Male</th> <th rowspan="2">Length of follow-up</th> <th rowspan="2">Jadad score</th> </tr> <tr> <th>Dosage</th> <th>Admin frequency</th> <th>Dosage</th> <th>Admin frequency</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NCT01650805 [9] EPIC</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Ponatinib 45 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>307</td> <td>Newly diagnosed patients with CP CML</td> <td>51.5 ± 15.41</td> <td>61.6</td> <td>Median: 5.1 months</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT00574873 BELA</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Bosutinib 500 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>502</td> <td>Newly diagnosed patients with CP CML</td> <td>46.5 ± 14.61</td> <td>56.6</td> <td>Unknown</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT00471497 [10] ENESTnd</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Nilotinib 300/400 mg twice daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>846</td> <td>Newly diagnosed patients with CP CML</td> <td>Nilotinib: 47 Imatinib: 46</td> <td>58.0</td> <td>Unknown</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>NCT00766877 ENESTcmr</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Nilotinib 400 mg twice daily</td> <td>Imatinib 400/600 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>207</td> <td>Patients with CP CML treated by imatinib with evidence of persistent leukemia</td> <td>49.1 ± 13.16</td> <td>65.7</td> <td>24 months</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT01275196 [8] ENESTchina</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Nilotinib 300 mg twice daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>267</td> <td>Patients with CP CML diagnosed within 6 months</td> <td>40.6 ± 12.82</td> <td>64</td> <td>24 months</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT00802841 LASOR</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Nilotinib 400 mg twice daily</td> <td>Imatinib 600 mg once daily</td> <td>Imatinib 600 mg once daily</td> <td></td> <td>191</td> <td>Patients with CP CML with suboptimal response to imatinib standard dose</td> <td>44.4 ± 14.75</td> <td>58.6</td> <td>24 months</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT00853566 [11] NordCML006</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Dasatinib 100 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>46</td> <td>Newly diagnosed patients with CP CML</td> <td>56</td> <td>48</td> <td>36 months</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>NCT00704999</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Dasatinib 100 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily/800 mg</td> <td></td> <td>391</td> <td>Newly diagnosed patients with CP CML</td> <td>50</td> <td>61.4</td> <td>24 months</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT00481247 DASISION</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Dasatinib 100 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>519</td> <td>Newly diagnosed patients with CP CML</td> <td>46.7 ± 14.2</td> <td>59.2</td> <td>At least 5 years</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>NCT00103844 START-R</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Dasatinib 70 mg twice daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>150</td> <td>Patients with CP CML resistant to imatinib</td> <td>51 ± 13.6</td> <td>50</td> <td>24 months</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT00320190</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Dasatinib 100 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>32</td> <td>Patients with CP CML previously treated with imatinib</td> <td>48.6 ± 14.85</td> <td>71.9</td> <td>24 months</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>NCT01466693 [12] SPIRIT2</td> <td>Randomized open-label</td> <td>Dasatinib 100 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td>Imatinib 400 mg once daily</td> <td></td> <td>812</td> <td>Newly diagnosed patients with CP CML</td> <td>Unknown</td> <td>Unknown</td> <td>Median: 34 months</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>CP: Chronic phase; CML: chronic myeloid leukemia.</small></p> <p>Arterial occlusive events</p> <p>Overall, new generation TKIs were associated with an increased risk of arterial occlusive events compared with imatinib (REM ORPeto: 3.32; 95%CI: 2.29–4.81; siehe Tabelle 2. OR computed using the FEM is presented in Table 2 for consistency. In the included studies, 4.78%</p>	Study ID	Study design	Experimental arm		Control arm		No. of patients	Population	Age (mean ± SD)	% Male	Length of follow-up	Jadad score	Dosage	Admin frequency	Dosage	Admin frequency	NCT01650805 [9] EPIC	Randomized open-label	Ponatinib 45 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		307	Newly diagnosed patients with CP CML	51.5 ± 15.41	61.6	Median: 5.1 months	2	NCT00574873 BELA	Randomized open-label	Bosutinib 500 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		502	Newly diagnosed patients with CP CML	46.5 ± 14.61	56.6	Unknown	2	NCT00471497 [10] ENESTnd	Randomized open-label	Nilotinib 300/400 mg twice daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		846	Newly diagnosed patients with CP CML	Nilotinib: 47 Imatinib: 46	58.0	Unknown	3	NCT00766877 ENESTcmr	Randomized open-label	Nilotinib 400 mg twice daily	Imatinib 400/600 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		207	Patients with CP CML treated by imatinib with evidence of persistent leukemia	49.1 ± 13.16	65.7	24 months	2	NCT01275196 [8] ENESTchina	Randomized open-label	Nilotinib 300 mg twice daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		267	Patients with CP CML diagnosed within 6 months	40.6 ± 12.82	64	24 months	2	NCT00802841 LASOR	Randomized open-label	Nilotinib 400 mg twice daily	Imatinib 600 mg once daily	Imatinib 600 mg once daily		191	Patients with CP CML with suboptimal response to imatinib standard dose	44.4 ± 14.75	58.6	24 months	2	NCT00853566 [11] NordCML006	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		46	Newly diagnosed patients with CP CML	56	48	36 months	3	NCT00704999	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily/800 mg		391	Newly diagnosed patients with CP CML	50	61.4	24 months	2	NCT00481247 DASISION	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		519	Newly diagnosed patients with CP CML	46.7 ± 14.2	59.2	At least 5 years	3	NCT00103844 START-R	Randomized open-label	Dasatinib 70 mg twice daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		150	Patients with CP CML resistant to imatinib	51 ± 13.6	50	24 months	2	NCT00320190	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		32	Patients with CP CML previously treated with imatinib	48.6 ± 14.85	71.9	24 months	2	NCT01466693 [12] SPIRIT2	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		812	Newly diagnosed patients with CP CML	Unknown	Unknown	Median: 34 months	2
Study ID	Study design			Experimental arm		Control arm								No. of patients	Population	Age (mean ± SD)	% Male	Length of follow-up	Jadad score																																																																																																																																														
		Dosage	Admin frequency	Dosage	Admin frequency																																																																																																																																																												
NCT01650805 [9] EPIC	Randomized open-label	Ponatinib 45 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		307	Newly diagnosed patients with CP CML	51.5 ± 15.41	61.6	Median: 5.1 months	2																																																																																																																																																						
NCT00574873 BELA	Randomized open-label	Bosutinib 500 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		502	Newly diagnosed patients with CP CML	46.5 ± 14.61	56.6	Unknown	2																																																																																																																																																						
NCT00471497 [10] ENESTnd	Randomized open-label	Nilotinib 300/400 mg twice daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		846	Newly diagnosed patients with CP CML	Nilotinib: 47 Imatinib: 46	58.0	Unknown	3																																																																																																																																																						
NCT00766877 ENESTcmr	Randomized open-label	Nilotinib 400 mg twice daily	Imatinib 400/600 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		207	Patients with CP CML treated by imatinib with evidence of persistent leukemia	49.1 ± 13.16	65.7	24 months	2																																																																																																																																																						
NCT01275196 [8] ENESTchina	Randomized open-label	Nilotinib 300 mg twice daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		267	Patients with CP CML diagnosed within 6 months	40.6 ± 12.82	64	24 months	2																																																																																																																																																						
NCT00802841 LASOR	Randomized open-label	Nilotinib 400 mg twice daily	Imatinib 600 mg once daily	Imatinib 600 mg once daily		191	Patients with CP CML with suboptimal response to imatinib standard dose	44.4 ± 14.75	58.6	24 months	2																																																																																																																																																						
NCT00853566 [11] NordCML006	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		46	Newly diagnosed patients with CP CML	56	48	36 months	3																																																																																																																																																						
NCT00704999	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily/800 mg		391	Newly diagnosed patients with CP CML	50	61.4	24 months	2																																																																																																																																																						
NCT00481247 DASISION	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		519	Newly diagnosed patients with CP CML	46.7 ± 14.2	59.2	At least 5 years	3																																																																																																																																																						
NCT00103844 START-R	Randomized open-label	Dasatinib 70 mg twice daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		150	Patients with CP CML resistant to imatinib	51 ± 13.6	50	24 months	2																																																																																																																																																						
NCT00320190	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		32	Patients with CP CML previously treated with imatinib	48.6 ± 14.85	71.9	24 months	2																																																																																																																																																						
NCT01466693 [12] SPIRIT2	Randomized open-label	Dasatinib 100 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily	Imatinib 400 mg once daily		812	Newly diagnosed patients with CP CML	Unknown	Unknown	Median: 34 months	2																																																																																																																																																						

(106/2217) of patients receiving new-generation TKIs developed arterial occlusive events compared with 0.96% (18/1884) receiving imatinib (Table 3). Stratification by treatment indicated significantly increased risks for dasatinib (REM ORPeto: 3.32; 95%CI: 1.37– 8.01), nilotinib (REM ORPeto: 3.69; 95%CI: 2.29–5.95), and ponatinib (REM ORPeto: 3.26; 95%CI: 1.12– 9.50).

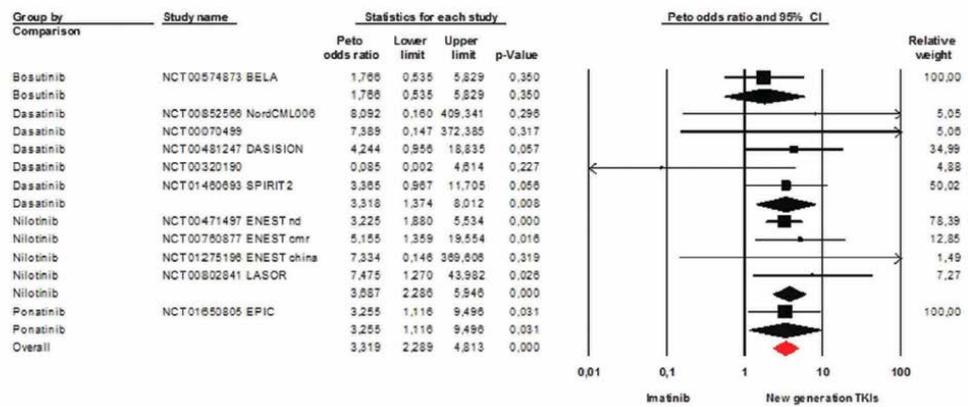
Table 2. Venous, arterial, and vascular occlusive events in patients with CML receiving new generation TKIs.

	Odds ratio (95%CI)		Heterogeneity	
	Fixed-effect model (Peto method)	Random-effects model (Peto method)	I ² statistics	Q test P value
Vascular occlusive events				
Overall	3.16 (2.24–4.45)	3.16 (2.24–4.45)	0.00	0.84
Bosutinib	1.77 (0.54–5.83)	1.77 (0.54–5.83)	0.00	1.00
Dasatinib	2.91 (1.43–5.94)	2.91 (1.43–5.94)	0.00	0.50
Nilotinib	3.48 (2.21–5.49)	3.48 (2.28–5.49)	0.00	0.81
Ponatinib	3.47 (1.23–9.78)	3.47 (1.23–9.78)	0.00	1.00
Arterial occlusive events				
Overall	3.32 (2.29–4.81)	3.32 (2.29–4.81)	0.00	0.80
Bosutinib	1.77 (0.54–5.83)	1.77 (0.54–5.83)	0.00	1.00
Dasatinib	3.32 (1.37–8.01)	3.32 (1.37–8.01)	0.00	0.45
Nilotinib	3.69 (2.29–5.95)	3.69 (2.29–5.95)	0.00	0.76
Ponatinib	3.26 (1.12–9.50)	3.26 (1.12–9.50)	0.00	1.00
Venous occlusive events				
Overall	2.17 (0.90–5.25)	2.17 (0.76–6.20)	0.00	0.50
Bosutinib	NA	NA	NA	NA
Dasatinib	2.24 (0.68–7.42)	2.24 (0.68–7.42)	0.00	0.50
Nilotinib	1.80 (0.45–7.15)	1.07 (0.08–14.93)	46.85	0.17
Ponatinib	7.29 (0.15–367.61)	7.29 (0.15–367.61)	0.00	1.00

Venus thrombosis

The statistical analysis of venous occlusive events established that new-generation TKIs are not significantly associated with a greater risk of venous occlusive events than imatinib but demonstrates a trend toward an increased risk with new-generation TKIs. Statistical analysis using the REM is presented in Table 2 and demonstrated similar conclusions due to very low heterogeneity. The rate of venous occlusive events was low in almost all the studies. Indeed, venous occlusive events occur in only 0.72% (16/2217) of patients treated with new-generation TKIs and in 0.27% (5/1884) of imatinib-treated patients.

(a) Arterial occlusive events



(b) Venous occlusive events

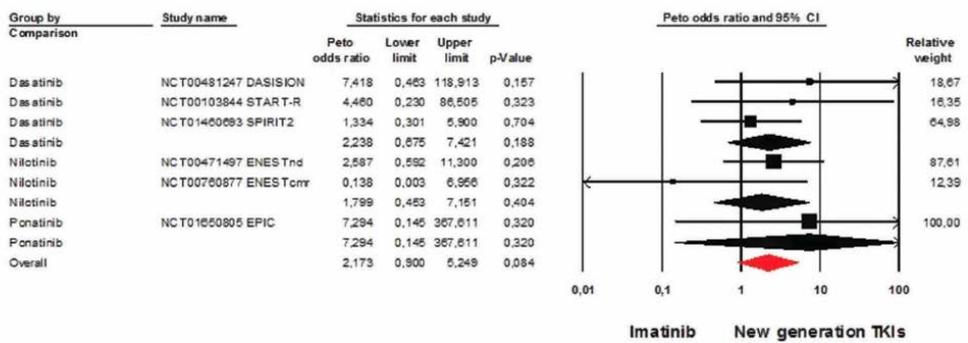


Figure 2. Forest plots of arterial and venous occlusive events in patients with chronicmyeloid leukemia treatedwith new generation TKI versus imatinib. (a) Forest plot of the risk of arterial occlusive events in patients with CML treated with new generation TKI versus imatinib. Study weights were assigned using the random-effectsmodel (b) Forest plot of the risk of venous occlusive events in patients with CML treated with new generation TKI versus imatinib. Venous occlusive events were analysed using a fixed-effect model.

Table 3. Rates of venous and arterial occlusive events across included studies stratified by treatment.

Studies	Venous occlusive events		Arterial occlusive events	
	New-generation TKIs	Imatinib	New-generation TKIs	Imatinib
NCT01650805 EPIC [9]	1/154 (0.65)	0/152 (0.00)	11/154 (7.14)	3/152 (1.97)
Ponatinib	1/154 (0.65)	0/152 (0.00)	11/154 (7.14)	3/152 (1.97)
NCT00574873 BELA	0/248 (0.00)	0/251 (0.00)	7/248 (2.82)	4/251 (1.59)
Bosutinib	0/248 (0.00)	0/251 (0.00)	7/248 (2.82)	4/251 (1.59)
NCT00471497 [10] ENESTnd	7/556 (1.26)	1/280 (0.36)	58/556 (10.43)	6/280 (2.14)
NCT00760877 ENESTcmr	0/101 (0.00)	1/103 (0.97)	8/101 (7.92)	1/103 (0.97)
NCT01275196 ENESTchina [8]	0/133 (0.00)	0/132 (0.00)	1/133 (0.75)	0/132 (0.00)
NCT00802841 LASOR	0/96 (0.00)	0/93 (0.00)	5/96 (5.21)	0/93 (0.00)
Nilotinib	7/886 (0.79)	2/608 (0.33)	72/886 (8.13)	7/608 (1.15)
NCT00852566 NordCML006 [11]	0/22 (0.00)	0/24 (0.00)	1/22 (4.55)	0/24 (0.00)
NCT00070499	0/123 (0.00)	0/123 (0.00)	1/123 (0.81)	0/123 (0.00)
NCT00481247 DASISION	2/258 (0.78)	0/258 (0.00)	6/258 (2.33)	1/258 (0.39)
NCT00103844 START-R	2/101 (1.98)	0/49 (0.00)	0/101 (0.00)	0/49 (0.00)
NCT00320190	0/19 (0.00)	0/13 (0.00)	0/19 (0.00)	1/13 (7.70)
NCT01460693 SPIRIT2 [12]	4/406 (0.99)	3/406 (0.74)	8/406 (1.97)	2/406 (0.50)
Dasatinib	8/929 (0.86)	3/873 (0.34)	16/929 (1.72)	4/873 (0.46)
Overall	16/2217 (0.72)	5/1884 (0.27)	106/2217 (4.78)	18/1884 (0.96)

Number of events/total number (%).

In addition, as the time to event was not reported in the different clinical trials included, we were unable to determine the time-to-onset of cardiovascular events between the different TKIs.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This meta-analysis indicates that vascular occlusive events associated with

	<p>new-generation BCR-ABL TKIs in patients with CML are mainly driven by arterial occlusive events.</p> <p>5. Kommentar der FBMed:</p> <p>In die Metaanalyse ist auch eine Studie eingeflossen, die Bosutinib mit Imatinib verglichen hat sowie 4 Studien, in denen Patienten bereits im Voraus mit Imatinib behandelt wurden. Die Auswirkungen auf das Gesamtergebnis sind nicht bekannt, da keine separaten Analysen diesbezüglich durchgeführt wurden.</p> <p>Weiterhin ist nicht klar ob Philadelphia negative Patienten eingeschlossen wurden, allerdings sind alle Arzneimittel ausschließlich für zur Behandlung von Ph+ Patienten zugelassen.</p>
<p>Douxfls J et al., 2016 [1].</p> <p>Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardio-vascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To assess the risk of vascular occlusive events in patients with CML treated by new generations of TKIs and provide an overall assessment of the clinical benefit.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: patients with chronic myeloid leukemia Intervention: TKIs (dasatinib, nilotinib and ponatinib) Komparator: Imatinib Endpunkte: Vascular occlusive events, OS, MMR</p> <p>Suchzeitraum: 21. Oktober 2014 (PubMed, Scopus, and the Cochrane library) und Abstracts Dezember 2011-Oktober 2014 (American Society of Hematology, American Society of Clinical Oncology, and European Society of Medical Oncology) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 10 RCTs, n=3043 Patienten Qualitätsbewertung der Studien: Jadad Score; Statistical heterogeneity: Cochran's Q statistic and I² value. Publication bias was evaluated by funnel plots.</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Qualität der Studien: Among all analyses performed, there was no evidence of publication bias nor heterogeneity among the studies. Für genaue Beschreibung der Studien, siehe oben Haguet (2017).</p>

analysis

Table. Vascular Occlusive Events, Overall Survival, and Major Molecular Response to Evaluated BCR-ABL TKIs

TKI	Peto Method ¹² Odds Ratio (95% CI)		Heterogeneity ^a	
	Fixed Effects Model ^a	Random Effects Model	I ² Statistic	P Value ^b
Vascular Occlusive Events				
Overall	3.45 (2.30-5.18)	3.45 (2.30-5.18)	0.000	.85
Bosutinib	2.77 (0.39-19.77)	2.77 (0.39-19.77)	NA	NA
Dasatinib	3.86 (1.33-11.18)	3.86 (1.33-11.18)	0.000	.42
Nilotinib	3.42 (2.07-5.63)	3.42 (2.07-5.63)	0.000	.72
Ponatinib	3.47 (1.23-9.78)	3.47 (1.23-9.78)	NA	NA
Overall Survival				
Overall	1.20 (0.63-2.29)	1.14 (0.46-2.81)	34.328	.17
Bosutinib	2.38 (0.82-6.89)	2.38 (0.82-6.89)	NA	NA
Dasatinib	0.42 (0.14-1.31)	0.46 (0.11-2.01)	13.506	.32
Nilotinib	1.51 (0.38-5.99)	1.01 (0.09-10.96)	39.176	.20
Ponatinib	2.00 (0.21-19.33)	2.00 (0.21-19.33)	NA	NA
Major Molecular Response				
Overall	2.22 (1.87-2.63)	2.22 (1.87-2.63)	0.000	.63
Bosutinib	1.86 (1.29-2.70)	1.86 (1.29-2.70)	NA	NA
Dasatinib	2.17 (1.66-2.83)	2.17 (1.66-2.83)	0.000	.61
Nilotinib	2.45 (1.85-3.24)	2.45 (1.84-3.26)	0.578	.37
Ponatinib	4.95 (0.97-25.19)	4.95 (0.97-25.19)	NA	NA

Vascular Occlusive Events

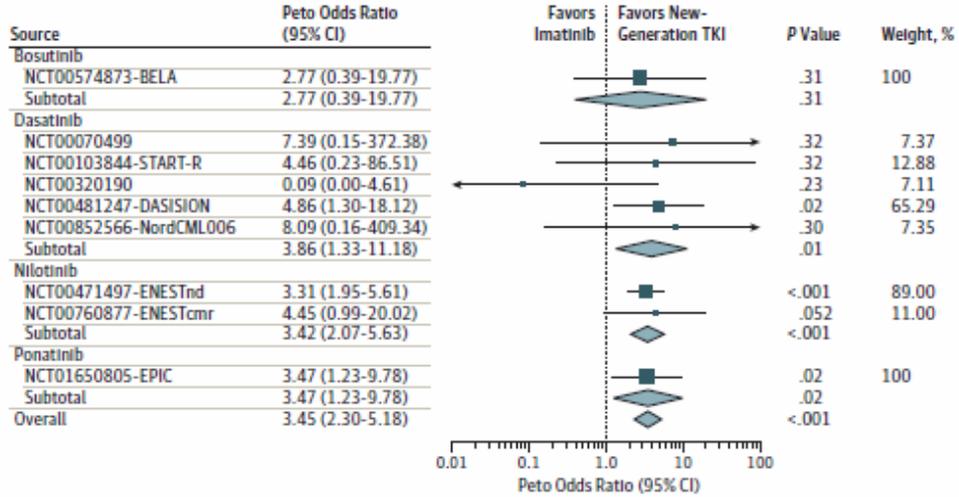
The Figure A provides the forest plot for vascular occlusive events stratified by treatment group. Vascular occlusive events occurred in 5,88% of patients (93 of 1582) treated with new generation TKIs vs 1.04% of patients (13 of 1253) treated with imatinib. The use of a newgeneration TKI was associated with a statistically significant increased risk of vascular occlusive events.

OS

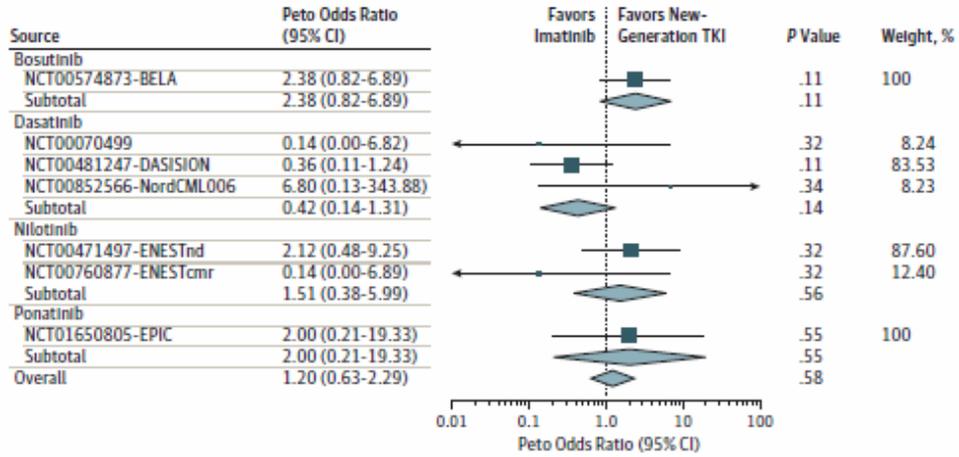
The Figure B presents the forest plot for survival stratified by treatments. Death during the first year occurred in 22 (1.49%) of 1473 patients treated with a novel TKI compared with 24 (2.01%) of 1194 patients treated with imatinib. The analysis revealed a similar mortality rate at 1 year between new-generation TKIs and imatinib. Stratification by treatment did not change the results

Figure. Forest Plots of the Outcomes of Interest in Patients With Ph+ Leukemia Treated With New-Generation TKIs vs Imatinib

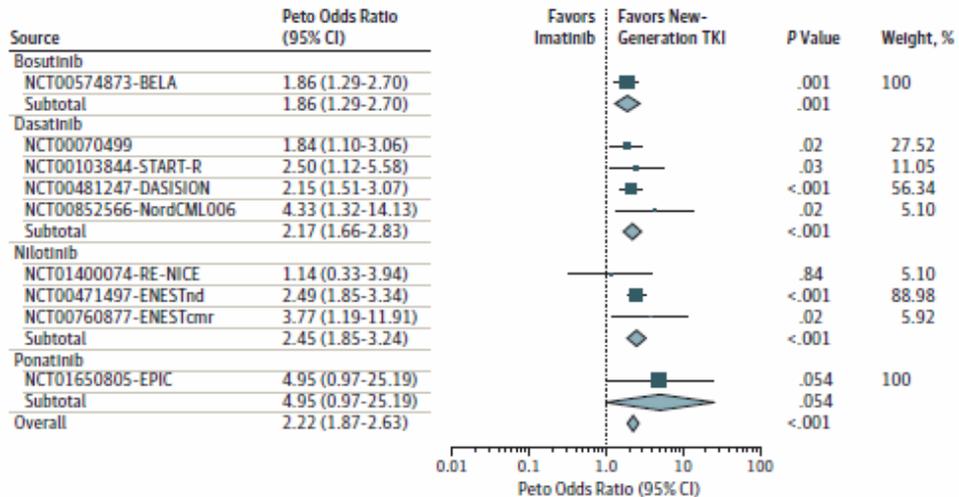
A Vascular occlusive events



B Overall survival



C Major molecular response



In this illustration of statistical results, squares represent odds ratios (the size of the squares reflecting the weight assigned to the study) and the whiskers, 95% CIs, both calculated using the Petomethod.¹² Diamonds reflect the summary effect for each treatment when the different studies were pooled together. No forest plot contains all 10 trials because for each analysis (overall survival, major molecular response, and vascular occlusive events), at least 1 study did not report the event of interest. PH+ indicates Philadelphia chromosome-positive; TKI, tyrosine kinase inhibitor.

	<p>MMR-Rate</p> <p>The Figure, C presents the forest plot for MMR rate at 1 year: 607 (44.18%) of 1374 patients treated with a new-generation TKI achieved an MMR compared with 288 (27,35%) of 1053 patients treated with imatinib. This led to a significant result favoring new-generation TKIs rather than imatinib. Stratification by treatment indicated similar results for each TKI except for ponatinib.</p> <hr/> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>This meta-analysis demonstrates a significant increase in the rate of vascular occlusive events associated with the use of dasatinib, nilotinib, and ponatinib compared with imatinib. However, even if no statistical significance was found for bosutinib, a trend was also found. Treatment with dasatinib, nilotinib, and ponatinib should be associated with frequent cardiovascular monitoring and an intensive support of comorbidities. Ponatinib should be reserved for patients with advanced disease, with the T315I mutation, or for whom other treatments cannot be used.</p> <p>5. Kommentar der FBMed:</p> <p>In die Metaanalyse ist auch eine Studie eingeflossen, die Bosutinib mit Imatinib verglichen hat, sowie 4 Studien, in denen Patienten bereits mit Imatinib behandelt wurden. Die Auswirkungen auf das Gesamtergebnis sind nicht bekannt, da keine separaten Analysen diesbezüglich durchgeführt wurden.</p> <p>Weiterhin ist nicht klar ob Philadelphia negative Patienten eingeschlossen wurden, allerdings sind alle Arzneimittel ausschließlich für zur Behandlung von Ph+ Patienten zugelassen.</p>
<p>Gurion R et al., 2016 [3].</p> <p>First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>To update a meta-analysis comparing the role of the newer TKIs to imatinib for first line treatment in CP-CML patients.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Philadelphia positive CP-CML patients Intervention: TKIs (nilotinib, dasatinib, bosutinib and ponatinib) Komparator: Imatinib Endpunkte: <u>Primary Outcomes:</u> MMR at 12 months and complete molecular response (CMR) at 12 months; <u>Secondary Outcomes:</u> CCyR at 12 months; MMR at 3, 18, 24 and 48 months; early monecular response; patients progressing to AP/BC at 12, 18, 24 and 60 months; Mortality at 12, 24 months and 3-5 years; CML-related mortality; AE requiring discontinuation Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed (January 1966–August 2015), Cochrane CENTRAL (Issue 2, 2014); conference</p>

<p> durable molecular response - systematic review and meta- analysis </p>	<p> proceedings for trials in hematology (2004-2014/2015) Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 8 RCTs, n=3553 Patienten. Patients were randomized between imatinib and a second or third generation TKI, including nilotinib-2 trials, dasatinib-4 trials, bosutinib-1 trial and ponatinib-1 trial. Qualitätsbewertung der Studien: critical assessment separately for each domain according to the criteria specified in the Cochrane Handbook version 5.1.0; heterogeneity with I^2 </p>
<p> Yun S et al., 2016 [7]. </p>	<p> 3. Ergebnisdarstellung Qualität der Studien: Regarding the risk of bias, six trials did not report methods of sequence generation and allocation concealment, and therefore were judged as unclear risk of selection bias. </p>

Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials

Table 1. Characteristics of included studies.

Study	Type of TKI and dosage compared to imatinib	No. of patients randomized (newer TKI vs. imatinib)	Median age in years (range) (newer TKI vs. imatinib)	Sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias) and blinding of outcome assessors (detection bias)		Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective outcome reporting (reporting bias)
						Low risk (central randomization)	Unclear risk		
Saglio et al. [5,16,19,21]	Nilotinib 300/400 mg	563 vs. 283	47 (18–85) vs. 46 (18–80)	Low risk (using computer random number)	Low risk (central randomization)	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Kantarjian et al. [4,15,22]	Dasatinib 100 mg	260 vs. 259	46 (18–84) vs. 49 (18–78)	Unclear risk	Low risk (central randomization)	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Radich et al. [14]	Dasatinib 100 mg	126 vs. 127	48 (19–91) vs. 51 (20–89)	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Gambacorti-Passerini et al. [6,17,18]	Rosotinib 500 mg	250 vs. 252	48 (19–91) vs. 47 (18–89)	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Lipton et al. [7]	Ponatinib 45 mg	154 vs. 152	55 (18–89) vs. 52 (18–86)	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
O'Brien et al. [23]	Dasatinib 100 mg	407 vs. 407	No data	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk
Hjorth-Hansen et al. [20]	Dasatinib 100 mg	22 vs. 24	53 (29–71) vs. 58 (38–78)	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk
Wang et al. [13]	Nilotinib 300 mg	134 vs. 133	41 (18–76) vs. 39 (19–74)	Unclear risk	Unclear risk	Unclear risk	Low risk	Low risk	Low risk

No.: number; TKI: tyrosine kinase inhibitor.

Table 2. Rates of MMR and CMR at different time points.

Study	MMR												CMR (MR 4.5)				
	12 months			18 months			24 months			4 years			12 months		24 months		
	N TKI	IM	%	N TKI	IM	%	N TKI	IM	%	N TKI	IM	%	N TKI	IM	N TKI	IM	
Saglio et al. [5,16,19,21]	245/563	62/183	25%	360/563	113/283	40%	419/563	159/283	38%	159/283	56%	17/283	6%	203/563	36%	51/283	18%
Kantarjian et al. [4,15,22]	119/259	73/260	61%	148/259	107/260	41%	189/259	156/260	60%	189/259	60%	-	-	44/259	17%	21/260	8%
Radich et al. [14]	58/123	39/123	31%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21/99	21%	14/91	15%
Gambacorti-Passerini et al. [6,17,18]	103/250	68/252	27%	115/250	96/252	38%	-	-	-	-	-	-	-	30/250	12%	8/252	3%
Lipton et al. [7]	19/22	9/27	47%	46%	4%	4%	-	-	-	-	-	-	-	7/22	37%	0/27	0%
O'Brien et al. [23]	237/406	175/406	43%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	54/406	13%	24/406	6%
Hjorth-Hansen et al. [20]	18/22	11/23	61%	17/22	15/23	65%	-	-	-	-	-	-	-	7/20	35%	2/23	9%
Wang et al. [13]	70/134	37/133	28%	87/133	60/133	45%	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
			52.2%			65%					68%						

CMR: complete molecular response; IM: imatinib; m: months; MMR: major molecular response; N TKI: newer tyrosine kinase inhibitors; years. Numerator is the number of patients achieving MMR or CMR and denominator is the total number of patients randomized to each arm. - = no data reported.

MMR

All trials, 3286 patients, were included for this analysis. At 12 months, there was a significant advantage in favor of the newer TKIs compared with imatinib (RR 1.60, 95% CI 1.47–1.75).

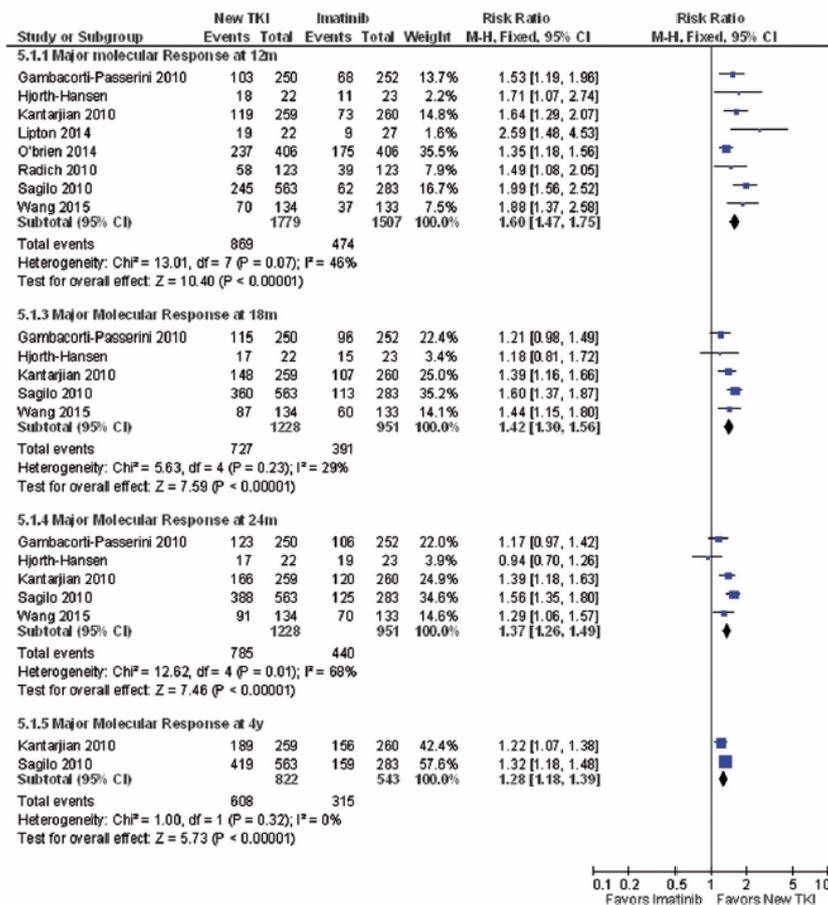


Figure 2. Imatinib versus newer TKIs: rate of patients who achieved major molecular response at 12, 18, 24 and 48 months. The black squares represent point estimate, their sizes represent the weight in the pooled analysis, and the horizontal bars represent the 95% CI. The black diamond at the bottom represents the pooled point estimate. CI: confidence interval; m: months; RR: relative risk; TKIs: tyrosine kinase inhibitors; y: years.

CCyR

CCyR at 12 months was significantly improved with the newer TKIs compared to imatinib (RR 1.12, 95% CI 1.03–1.23, I²=68%, seven trials). At 18 and 24 months the advantage in favor of the newer TKIs arm disappeared.

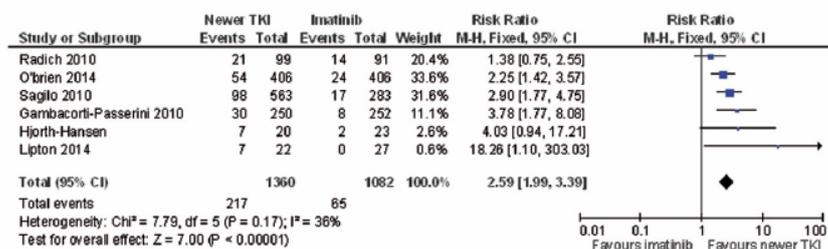


Figure 3. Imatinib versus newer TKIs: rate of patients who achieved complete molecular response at 12 months. The black squares represent point estimate, their sizes represent the weight in the pooled analysis, and the horizontal bars represent the 95% CI. The black diamond at the bottom represents the pooled point estimate. CI: confidence interval; m: months; RR: relative risk; TKIs: tyrosine kinase inhibitors.

CMR

CMR was examined at 12 months (six trials were included in the analysis) and at 24 months (three trials were included in the analysis). At both time points, the newer TKIs had significant advantage over imatinib (RR 2.59, 95% CI 1.99–3.39 and RR 2.06, 95% CI 1.64–2.59, respectively)

Early molecular response

There was a statistically significant advantage in favor of the newer TKIs compared to imatinib in terms of early molecular response at three months (RR 1.33, 95% CI 1.26–1.39, I²=0%, six trials).

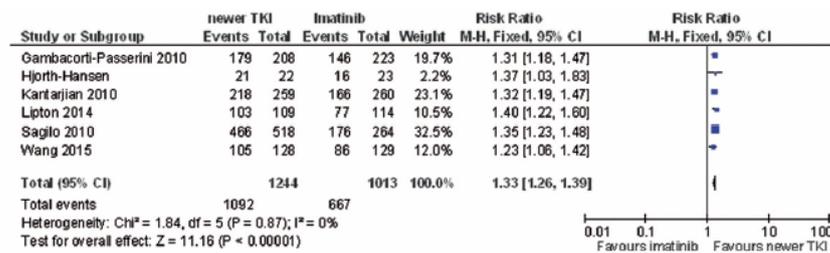


Figure 4. Imatinib versus newer TKIs: rate of patients who achieved early molecular response at 3 months. The black squares represent point estimate, their sizes represent the weight in the pooled analysis, and the horizontal bars represent the 95% CI. The black diamond at the bottom represents the pooled point estimate. CI: confidence interval; RR: relative risk; TKIs: tyrosine kinase inhibitors; m: months.

Progressing to AP/BC

The newer TKIs had a favorable effect on progression to AP/ BC at 12 months (RR 0.40, 95% CI 0.24–0.67, I²=0%, six trials), 24 months (RR 0.43, 95% CI 0.26–0.70, I²=4%, five trials) and 5 years (RR 0.47, 95% CI 0.29–0.76, I²=0%, two trials).

Mortality

No difference in all-cause mortality between the groups at all time points

Toxicity

Mortality attributed to CML was significantly increased in the imatinib arm compared to the newer TKIs at 12 months (RR 0.45, 95% CI 0.22–0.94, four trials), 24 months (RR 0.56, 95% CI 0.33–0.94, four trials), and at the end of follow-up (RR 0.40, 95% CI 0.23–0.67, three trials).

Toxicity – In these safety analyses, RR <1 favored newer TKIs. The rate of adverse events requiring treatment discontinuation, was higher with the newer TKIs compared to imatinib (RR 1.61, 95% CI 1.14–2.28, I²=59%, REM, eight trials). There was no difference in grade 3–4 anemia or neutropenia, yet there was more grade 3–4 thrombocytopenia in the newer TKIs arm (RR 1.49, 95% CI 1.06–2.10, I²=68%, REM, eight trials). Any arterial cardiovascular events, including peripheral occlusive arterial disease, ischemic heart disease and cerebrovascular accident, occurred more frequently with the newer TKIs (RR 2.99, 95% CI 1.94–4.62, I²=0%, seven trials) as compared to imatinib. Moreover, there was a statistically significantly increased incidence of pleural effusion of any grade (RR 11.14, 95% CI 3.46–35.91, I²=70%, REM, six trials). The incidence of pleural effusion requiring discontinuation also increased with the newer TKIs (RR 14.23, 95% CI 3.95–51.18, I²=0%, four trials). TKIs in these trials included dasatinib and bosutinib only. Grade 3–4 edema and grade 3–4 diarrhea occurred at the same rate in both arms (four trials, respectively).

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

In conclusion, the present meta-analysis supports our previous results showing that the newer TKIs are associated with more efficacy, but there is

	<p>no proof for better OS. Furthermore, it also reinforces our findings regarding 'softer' clinical outcomes, such as CML-related mortality and progression to AP/BC.</p> <p>5. Kommentar der FBMed</p> <ul style="list-style-type: none"> • In der Studie Gambacorti-Passerini et al. wurde Bosutinib eingesetzt. Da keine Sensitivitätsanalysen ohne Bosutinib durchgeführt wurden, kann nicht abschließend abgeschätzt werden, welchen Einfluss dies auf das Gesamtergebnis hat. In Bezug auf den primären Endpunkt waren zu Monat 12 wiesen jedoch alle eingeschlossenen Studien eine statistische Signifikanz auf. • Der in Yun S et al. [7] untersuchten, vergleichbare Fragestellung lagen fast dieselben Studien zugrunde, mit Ausnahme einer zusätzlichen Studie mit nicht zugelassenem Komparator und einer nicht eingeschlossenen Studie zu Dasatinib. Der Grund für die Divergenz ist nicht ersichtlich. Die Autoren zeigten dabei vergleichbare Ergebnisse: In our meta-analysis of randomized controlled trials of patients with CP-CML, the NG-TKIs nilotinib, dasatinib, bosutinib, ponatinib, and radotinib were associated with greater MMR rates and lower rates of progression to AP/BC but not with significant differences in CCyR, PFS, OS, or KD mutation rates relative to imatinib at 12 months of TKI treatment. However, the NG-TKIs approved for first-line treatment (nilotinib, dasatinib, and, in Korea, also radotinib) were associated with greater CCyR and MMR rates and lower rates of progression to AP/BC but not with significant differences in PFS, OS, or KD mutation.
<p>Firwana B et al., 2016 [2].</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>In our study, we sought to summarize the evidence of TKI efficacy, comparing second-generation TKI directly and in-directly in patients with newly diagnosed chronic-phase CML.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: newly diagnosed chronic CML adults Intervention: dasatinib, nilotinib, bosutinib or ponatinib Komparator: Imatinib Endpunkt: MMR; deeper molecular responses, OS, PFS Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): bis Januar 2015 in MEDLINE, EMBASE, the Cochrane Central Register of Controlled Trials CENTRAL, Web of Science and Scopus Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 6 RCTs, n=2456 Patienten. Baseline characteristics of the studies: In the Appendix of this document Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane Collaboration's risk-of-bias tool; heterogeneity with I² statistic</p>

treatment comparison

Mixed-treatment comparison: Bayesian approach

3. Ergebnisdarstellung

Qualität der Studien: In general, the overall quality of the six trials was appropriate with likely low risk of bias:

Study ID	Adequate sequence generation	Allocation concealment	Blinding	Baseline characteristics imbalance	Lost to follow up (%)	Source of study funding	Incomplete data
DIAISON	Low risk; patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio; method not reported	High risk; this study is an open-label trial	High risk; this study is an open-label trial	Low-risk; baseline characteristics are well-matched	Low-risk; <1% at 3-year follow-up; results were reported on intention-to-treat basis.	Supported by Bristol-Myers Squibb.	-
ENESTnd	Low risk; patients were randomly assigned, in a 1:1:1 ratio; method not reported	High risk; this study is an open-label trial	High risk; this study is an open-label trial	Low-risk; baseline characteristics are well-matched	Low-risk; 0%; results were reported on intention-to-treat basis.	Supported by Novartis Pharmaceuticals	CCqR was not reported at the long-term follow-up.
BELA	Low risk; patients were randomly assigned 1:1 ratio; method not reported	High risk; this study is an open-label trial	High risk; this study is an open-label trial	Low-risk; baseline characteristics are well-matched	Low-risk; <1% at 1-year follow-up.	Editorial/medical writing support was provided by Kimberly Brooks, PhD, of SciEnigma and was funded by Pfizer. Remuneration: Laimonas Griakauskas, Novartis	Reported data are at 12-month follow-up.
SO325	Low risk; patients were randomly assigned, in a 1:1 ratio; method not reported	Unclear	Unclear	Low-risk; baseline characteristics are well-matched except for median white-cell count was higher in dasatinib group compared to imatinib group	Low-risk; 0% at 1-year follow-up.	This work was supported in part by Public Health Service Cooperative Agreement grants from the National Institutes of Health, and Canadian Cancer Society Research Institute.	Reported data are at 12-month follow-up.
EPIC	Low risk; patients were randomized; method not reported	Unclear	Unclear	Low-risk; reportedly, baseline characteristics were balanced	Low-risk; 0% at 5-month follow-up.	Study was sponsored by Astra Pharmaceuticals	Outcomes at 12-month follow-up and further were lacking due to early termination of study.
Zhao 2013	Low risk; reportedly randomized; method not reported	Unclear	Unclear	Low-risk; baseline characteristics are well-matched	Low-risk; 0% at 24-month follow-up.	Not reported.	-

Direct comparison of second-generation TKIs with imatinib

At 12 months follow-up and compared to imatinib, dasatinib and nilotinib had a statistically significant improvement in MMR [RR 1.57 (CI 1.30, 1.89) and 2.20 (CI 1.63, 2.96), respectively], which was sustained throughout treatment period at 2, 3, 4 and 5 years.

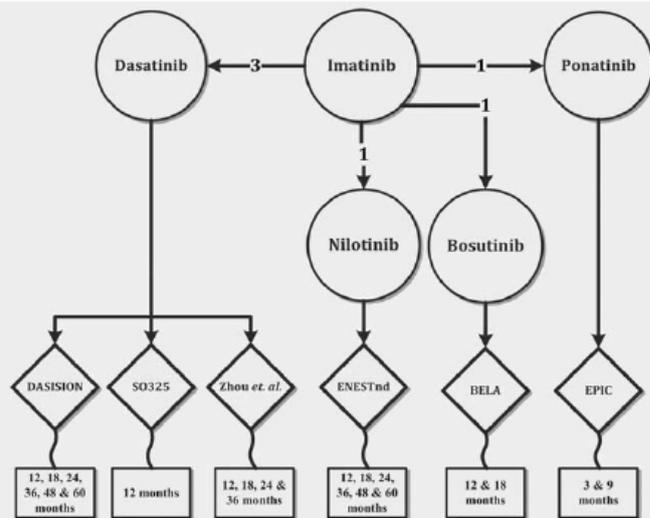
Mixed-treatment comparison analysis

Nilotinib, among other TKIs, had the highest probability of sustaining major and deeper molecular response, MMR and MR^{4.5} at 5 years. Nilotinib has also ranked first among other TKIs in achieving the highest OS and PFS; this improvement in OS and PFS, although appears to be statistically significant, is modest and likely has a questionable clinical significance. Compared to dasatinib, both nilotinib 300 mg twice daily and nilotinib 400 mg twice daily had higher MR^{4.5} at 5 years but no difference in MMR (Table 2). In sensitivity analysis, the fixed-effect results were very similar to the random effect results suggesting robustness of analysis to the choice of model

Table 2. Results of mixed-treatment comparison for imatinib, dasatinib and nilotinib using fixed-effect Bayesian method

Comparison	Mean effect (difference in means; 95% CrI) compared to reference standard (imatinib)					Probability treatment is best according to MMR analysis	Rank
	MMR at 60 months	MMR 4.5 at 60 months	PFS at 60 months	OS at 60 months			
Imatinib	Reference	Reference	Reference	Reference	0	4	
Dasatinib	0.59 (0.21 to 0.98)	0.39 (0.02 to 0.75)	-0.1 (-0.59 to 0.39)	0.13 (-0.46 to 0.73)	13%	3	
Nilotinib 300	0.80 (0.44 to 1.17)	0.95 (0.61 to 1.3)	0.8 (0.07 to 1.57)	0.33 (-0.32 to 1.0)	44%	1	
Nilotinib 400	0.80 (0.43 to 1.17)	0.91 (0.57 to 1.25)	1.46 (0.57 to 2.47)	0.80 (0.07 to 1.57)	43%	2	
Nilotinib 300 vs. Dasatinib	0.21 (-0.32 to 0.74)	0.57 (0.07 to 1.06)	0.20 (-0.69 to 1.09)	0.90 (0.01 to 1.81)	-	-	
Nilotinib 400 vs. Dasatinib	0.21 (-0.32 to 0.74)	0.52 (0.02 to 1.02)	1.56 (0.54 to 2.68)	0.67 (-0.28 to 1.64)	-	-	

Abbreviations: CrI: credible intervals; MMR: major molecular response, BCR-ABLIS ≤ 0.1%; MMR^{4.5}: deeper molecular responses, BCR-ABLIS ≤ 0.0032%; PFS: progression-free survival; OS: overall survival; AE: adverse events.



Tyrosine kinase inhibitors for CML network: each edge (circle) represents a treatment; connecting lines indicate pairs of treatments which have been directly compared in randomized trials. The numbers on the lines indicate the numbers of trials making that comparison.

4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

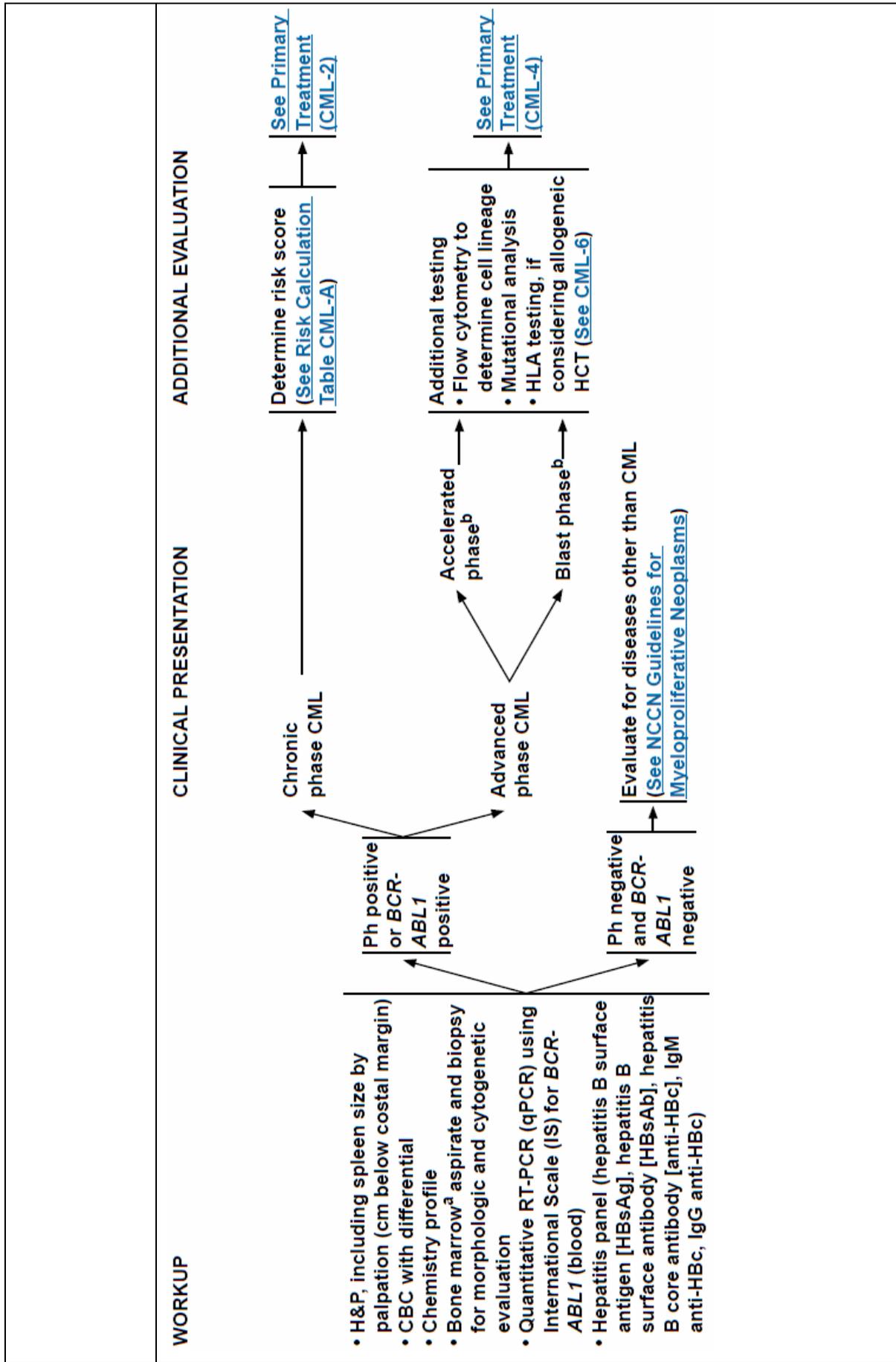
In conclusion, both nilotinib and dasatinib are associated with significantly better MMR and survival profile compared to imatinib. At 12-month as well as at 60-month treatment period, nilotinib ranked first to achieve MMR and MR^{4.5}. This analysis shows that new-generation TKIs are not only showing faster response but also maintaining a more potent one through longer follow-up period. It is important to note out that MTC is not a substitute for well-conducted RCTs investigating direct comparisons.

5. Kommentar der FBMed

Es ist nicht klar, ob Philadelphia negative Patienten eingeschlossen wurden. Allerdings sind die untersuchten Arzneimittel nur bei Ph+ CML Patienten zugelassen

Leitlinien

<p>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2017 [5].</p> <p>Chronic Myeloid Leukemia; Version 2.2018</p>	<p>Fragestellung/Zielsetzung: To discuss the clinical management of CML in all three phases (chronic, accelerated, or blast phase)</p>
	<p>Methodik</p> <p>Grundlage der Leitlinie: Update der LL von 01.2018, Systematik der Literatursuche und -bewertung nicht vollständig transparent dargestellt, Diskussion der Literatur und Empfehlungen im Expertenpanel, Interessenkonflikte unklar</p> <p>Literatursuche: in PubMed zwischen 04/2016 und 03/2017</p> <p>GoR, LoE: Alle Empfehlungen entsprechen der Kategorie 2A, sofern nicht explizit anders spezifiziert.</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 10px; margin-top: 10px;"> <p>NCCN Categories of Evidence and Consensus</p> <p>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p>Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.</p> </div>
	<p>Empfehlungen:</p> <p>CML-1</p>



CML-2

CLINICAL PRESENTATION

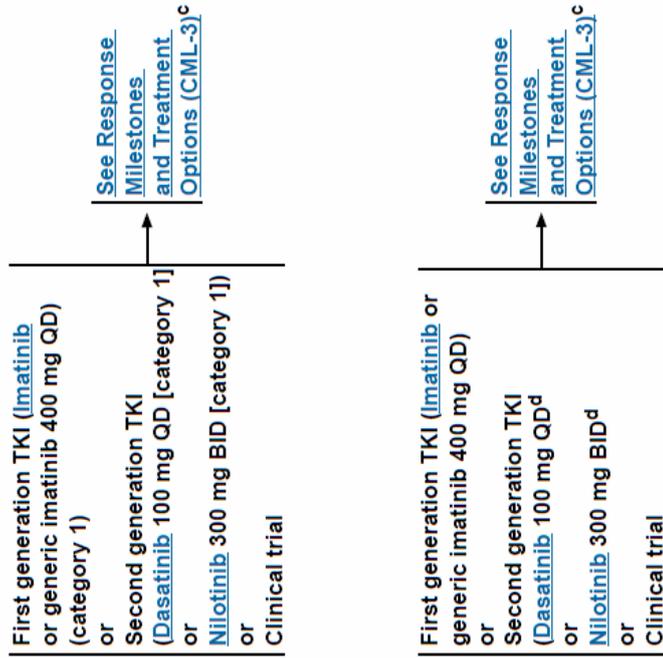
Chronic phase CML

- Treatment Considerations:**
- Patient comorbidities and drug toxicities
 - Monitor response^c
 - Evaluate patient compliance and drug interactions
 - Early toxicity monitoring

Low-risk score
(See Risk Calculation Table CML-A)

Intermediate- or high-risk score
(See Risk Calculation Table CML-A)

PRIMARY TREATMENT



^cSee Monitoring Response to TKI Therapy and Mutational Analysis (CML-C).
^dLong-term follow-up data suggest that patients with an intermediate- or high-risk Sokal or Hasford score may preferentially benefit from dasatinib or nilotinib. See Discussion for additional information.

CML-5

TREATMENT OPTIONS BASED ON BCR-ABL1 MUTATION PROFILE

Mutation	Treatment Recommendation ^j
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib, ^k Omacetaxine, ^l allogeneic HCT (CML-6), or clinical trial

^jPatients with disease that is resistant to primary treatment with imatinib should be treated with nilotinib, dasatinib, or bosutinib in the second-line setting. Patients with disease that is resistant to primary treatment with nilotinib or dasatinib could be treated with an alternate TKI (other than imatinib) in the second-line setting.

^kPonatinib is a treatment option for patients with a T315I mutation or for patients for whom no other TKI is indicated

^lOmacetaxine is a treatment option for patients with disease that is resistant and/or intolerant to 2 or more TKIs.

CML-A

RISK CALCULATION TABLE

Study	Calculation	Risk Definition by Calculation
Sokal et al, 1984 ¹	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{age in years} - 43.4) + (\text{spleen} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{platelet count} \div 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blast cells} - 2.10)$	Low <0.8 Intermediate 0.8 - 1.2 High >1.2
Hasford et al, 1998 ²	$0.666 \text{ when age } \geq 50 \text{ years} + (0.042 \times \text{spleen}) + 1.0956 \text{ when platelet count } > 1500 \times 10^9/\text{L} + (0.0584 \times \text{blast cells}) + 0.20399 \text{ when basophils } > 3\% + (0.0413 \times \text{eosinophils}) \times 100$	Low ≤ 780 Intermediate 781 - 1480 High >1480

Calculation of relative risk found at <http://www.icsg.unibo.it/rccalc.asp>. Age is in years. Spleen is in centimeter below the costal margin (maximum distance). Blast cells, eosinophils, and basophils are in percents of peripheral blood differential. All factors must be collected prior to any treatment. Reprinted with permission. © 2009 American Society of Clinical Oncology. All Rights Reserved. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009;27(35):6041-6051.

¹Sokal J, Cox E, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. Blood 1984;63:789-799. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6584184>.
²Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998;90:850-858. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9625174>.

Treatment Considerations (CML-2)

The selection of first-line TKI therapy in a given patient should be based on the risk score, toxicity profile of TKI, patient's age, ability to tolerate therapy, and the presence of comorbid conditions. Allogeneic HCT is no longer recommended as a first-line treatment option for patients with CP-CML.

Treatment Recommendations Based on Risk Stratification

Dasatinib or nilotinib are associated with higher rates of molecular response and lower risk of disease progression than imatinib in intermediate- and high-risk patients.^{53,55} In the DASISION study, the MMR rates were higher for dasatinib than for imatinib in patients with intermediate (71% and 65%, respectively) and high (67% and 54%, respectively) Hasford (Euro) risk scores, and achievement of MMR after first-line dasatinib is associated with reduced risk of progression to AP-CML or BP-CML.^{53,57} In the ENESTnd study, fewer patients with intermediate and high Sokal risk score progressed to AP-CML or BP-CML in the nilotinib arm (2 patients with intermediate-risk score and 7 patients with high-risk score) than in the imatinib arm (10 patients with intermediate-risk score and 11 patients with high-risk score).⁵⁵ The estimated 5-year PFS rates were 93% and 86% for patients with intermediate- and high-risk scores, respectively, in the nilotinib arm. The corresponding PFS rates for imatinib were 88% and 83%, respectively. In the IRIS trial, the estimated 10-year OS rates were higher for patients with a low or intermediate Sokal score than for patients with a high Sokal score (90%, 80%, and 69%, respectively).⁴³

Dasatinib (100 mg once daily), imatinib (400 mg daily), and nilotinib (300 mg twice daily) are included as options for primary treatment (category 1 for patients with low-risk score; category 2A for patients with intermediate- or high-risk score). Long-term follow-up data from DASISION and ENESTnd studies suggest that patients with an intermediate- or high-risk Sokal or Hasford score may preferentially benefit from dasatinib or nilotinib.^{53,55} Since both dasatinib and nilotinib have very good efficacy in the upfront setting, differences in their potential toxicity profiles may inform the selection of either one of these TKIs over imatinib in patients with a low-risk score. Dasatinib may be preferred in patients with a history of arrhythmias, heart disease, pancreatitis, or hyperglycemia. Nilotinib may be preferred for patients with a history of lung disease or deemed to be at risk of developing pleural effusions.

43. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:917-927. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273028>.

53. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naive chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* 2016;34:2333-2340. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27217448>.

55. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial.

57. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-2270. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20525995>.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2016 [6].</p> <p>Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia</p>	<p>Fragestellung: The appraisal committee reviewed the data available on the clinical and cost effectiveness of dasatinib, having considered evidence on the nature of chronic myeloid leukaemia (CML) and the value placed on the benefits of dasatinib by people with the condition, those who represent them, and clinical experts. It also took into account the effective use of NHS resources.</p> <p>Methodik: The appraisal committee considered evidence submitted by Bristol-Myers Squibb and a review of this submission by the evidence review group. This appraisal was a Cancer Drugs Fund partial reconsideration of the published NICE technology appraisal guidance on dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia.</p> <p>See the committee papers for full details of the Cancer Drugs Fund reconsideration evidence and the history for full details of the evidence used for NICE's original technology appraisal guidance on dasatinib, nilotinib and standard-dose imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia.</p> <p>For the assessment of effectiveness, a literature search was conducted in a range of electronic databases including MEDLINE, EMBASE and the Cochrane Library (2002- May 2011) (Dasatinib, Nilotinib, and standard dose Imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukaemia: systematic reviews and economic analyses; Technology Assessment Report commissioned by the NIHR HTA Programme on behalf of the National Institute for Health and Clinical Excellence)</p> <p>Empfehlungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib is recommended as an option for untreated, chronic-phase Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in adults. • Dasatinib and nilotinib are recommended, within their marketing authorisations, as options for untreated chronic-phase Philadelphia-chromosome-positive chronic myeloid leukaemia in adults. The drugs are recommended only if the companies provide them with the discounts agreed in the relevant patient access schemes.
--	--

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 12.10.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive] explode all trees
2	chronic:ti,ab,kw
3	(Ph1-Positive or Ph-Positive or "Ph1+" or "Ph+" or Philadelphia-Positive or "Philadelphia+"):ti,ab,kw
4	#2 or #3
5	(myeloid or myelogenous or myelocytic or myelosis or granulocytic):ti,ab,kw
6	(leukem* or leucem* or leukaem* or leucaem*):ti,ab,kw
7	#4 and #5 and #6
8	(CML or CGL):ti,ab,kw
9	#1 or #7 or #8
10	#9 Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 13.10.2017

#	Suchfrage
1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[mh]
2	chronic[Tiab]
3	(((((Ph1 Positive[Tiab]) OR Ph Positive[Tiab]) OR Ph1+[Tiab]) OR Ph+[Tiab]) OR Philadelphia Positive[Tiab]) OR Philadelphia+[Tiab])
4	#2 OR #3
5	(((((“myeloid”[Tiab]) OR “myelogenous”[Tiab]) OR “myelocytic”[Tiab]) OR “myelosis”[Tiab]) OR “granulocytic”[Tiab])
6	((((leukem*[Tiab]) OR leucem*[Tiab]) OR leukaem*[Tiab]) OR leucaem*[Tiab])
7	((#4) AND #5) AND #6
8	((cml[Tiab]) OR cgl[Tiab]) OR “chronic myelosis”[Tiab]
9	((#1) OR #7) OR #8
10	(#9) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[Tiab] OR studies[Tiab] OR database*[Tiab] OR literature[Tiab] OR publication*[Tiab] OR Medline[Tiab] OR Embase[Tiab] OR Cochrane[Tiab] OR Pubmed[Tiab])) AND systematic*[Tiab] AND (search*[Tiab] OR research*[Tiab]))) OR (((((((((((HTA[Tiab]) OR technology assessment*[Tiab]) OR technology report*[Tiab]) OR (systematic*[Tiab] AND review*[Tiab])) OR (systematic*[Tiab] AND overview*[Tiab])) OR meta-analy*[Tiab]) OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyt*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyt*[Tiab])) OR (((review*[Tiab] OR overview*[Tiab]) AND ((evidence[Tiab] AND based[Tiab]))))))))
11	((#10) AND ("2012/10/01"[PDAT] : "2017/10/31"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 13.10.2017

#	Suchfrage
1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[mh]
2	chronic[Tiab]
3	(((((Ph1 Positive[Tiab]) OR Ph Positive[Tiab]) OR Ph1+[Tiab]) OR Ph+[Tiab]) OR Philadelphia Positive[Tiab]) OR Philadelphia+[Tiab])
4	#2 AND #3
5	(((((“myeloid”[Tiab]) OR “myelogenous”[Tiab]) OR “myelocytic”[Tiab]) OR “myelosis”[Tiab]) OR “granulocytic”[Tiab])
6	((((leukem*[Tiab]) OR leucem*[Tiab]) OR leukaem*[Tiab]) OR leucaem*[Tiab])
7	((#4) AND #5) AND #6
8	((cml[Tiab]) OR cgl[Tiab]) OR “chronic myelosis”[Tiab]
9	((#1) OR #7) OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[Title]</i>)
11	(((#10) AND ("2012/10/01"[PDAT] : "2017/10/31"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Literatur

1. **Douxflis J, Haguet H, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogne JM.** Association Between BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors for Chronic Myeloid Leukemia and Cardiovascular Events, Major Molecular Response, and Overall Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol* 2016;2(5):625-632.
2. **Firwana B, Sonbol MB, Diab M, Raza S, Hasan R, Yousef I, et al.** Tyrosine kinase inhibitors as a first-line treatment in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: A mixed-treatment comparison. *Int J Cancer* 2016;138(6):1545-1553.
3. **Gurion R, Raanani P, Vidal L, Leader A, Gafter-Gvili A.** First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2016;55(9-10):1077-1083.
4. **Haguet H, Douxfils J, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogne JM.** Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(1):5-12.
5. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic Myeloid Leukemia; Version 2.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2017. [Zugriff: 07.11.2017]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia [online]. 21.12.2016. London (GBR): NICE; 2016. [Zugriff: 16.10.2017]. (NICE technology appraisal guidance; Band 426). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta426>.
7. **Yun S, Vincelette ND, Segar JM, Dong Y, Shen Y, Kim DW, et al.** Comparative Effectiveness of Newer Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Imatinib in the First-Line Treatment of Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Across Risk Groups: A Systematic Review and Meta-Analysis of Eight Randomized Trials. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2016;16(6):e85-94.

Anlage

Table 1 Baseline characteristics (Firwana B et al., 2016 [2])

Study ID	No. of patients	Comparisons	Second- and third-generation TKI															
			Dasatinib					Imatinib										
			No. of patients	Age (median)	Gender, male (%)	Sokal; low, intermediate, high (%)	Hasford; low, intermediate, high (%)	White cell count, $10^{-3}/mm^3$ (median)	Platelet count, $10^{-3}/mm^3$ (median)	No. of patients	Age (median)	Gender, male (%)	Sokal; low, intermediate, high (%)	ECOG; 0, 1, 2 (%)	Hasford; low, intermediate, high (%)	White cell count, $10^{-3}/mm^3$ (median)	Platelet count, $10^{-3}/mm^3$ (median)	
Dasatinib																		
DASISION	519	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: Dasatinib 100 mg once a day. Control: Imatinib 400 mg once a day. 	259	46	56	-	82, 18, 0	33, 48, 19	25	448	260	49	63	-	79, 20, 1	33, 47, 19	24	390
S0325	246	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: Dasatinib 100 mg once a day. Control: Imatinib 400 mg once a day. 	123	47	60	-	58, 38, 3	36, 33, 32	89	363	123	50	59	-	63, 36, 1	36, 37, 28	52	378
Zhou 2013	37	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: Dasatinib 100 mg once a day. Control: Imatinib 400 mg once a day. 	18	44	77	-	55, 45, 0	50, 0, 50	-	-	19	41	52	-	58, 42, 0	68, 0, 32	-	-
Nilotinib																		
ENESTnd	846	<ul style="list-style-type: none"> Interventions: Nilotinib 300 mg twice a day. Intervention: Nilotinib 400 mg twice a day. Control: Imatinib 400 mg once a day. 	Nilotinib 300: 282 Nilotinib 400: 281	47	56	37, 36, 28	88, 12, 0	23	424	283	46	56	37, 36, 28	85, 13, 2	-	26	375	
Bosutinib																		
BELA	502	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: Bosutinib 500 mg once a day. Control: Imatinib 400 mg once a day. 	250	48	60	35, 47, 13	74, 26, 0	22	386	252	47	54	35, 47, 13	72, 28, 0	-	24	451	
Ponatinib																		
EPIC	267	<ul style="list-style-type: none"> Intervention: Ponatinib 45 mg once a day. Control: Imatinib 400 mg once a day. 	154	55	Reported to be balanced	27, 65, 64	-	-	-	-	152	52	Reported to be balanced	23, 67, 62	-	-	-	