

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff 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. Wiczorek 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 Modellschubstanz 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 her-

rühren; 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, das 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, T315-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 an-

wesend 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 wa-

ren. 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 Zahn (stellv. 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 ausgewertet. 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 aussieht 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.

ese 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 Aus-

schlusskriterien, 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 Morbiditätsendpunkt 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 unausgegorener 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 unausgegorenen 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