



## Mündliche Anhörung

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

### **hier: Wirkstoff Bosutinib (D-692)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2021

von 12:00 Uhr bis 13:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Herzberg

Herr Kullack

Herr Dr. Schefe

Frau Schmitter

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

Herr Dr. Dreiseidler

Frau Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Frau Prof. Dr. Sauße

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unseren Anhörungen im Rahmen des § 35 a, jetzt konkret eine Neubewertung nach Fristablauf, Wirkstoff Bosutinib zur Behandlung der CP-CML. Wir haben als Basis der heutigen mündlichen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2021, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Pfizer Pharma GmbH, Stellung genommen hat, zum anderen Novartis Pharma GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder in diesem digitalen Format Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Pfizer, müssten Frau Schmitter, Herr Kullack, Herr Dr. Scheffe und Frau Dr. Herzberg zugeschaltet sein – ja –, für die DGHO Frau Professor Dr. Saußebe, Herr Professor Dr. Hochhaus und wieder Herr Professor Dr. Wörmann – ja –, für Novartis Frau Dr. Meyer und Herr Dr. Dreiseidler – ja – und für den vfa jetzt Herr Dr. Rasch – ja. Frage in die Runde: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und die aus seiner Sicht relevanten Punkte, bezogen auf den Wirkstoff im Anwendungsgebiet, einzugehen. Anschließend machen wir unsere übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Pfizer? – Frau Schmitter, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wenn Sie einverstanden sind, stellen meine Kollegen und ich uns zuerst vor. Anschließend geht Herr Dr. Scheffe auf die chronisch myeloische Leukämie ein, und ich sage etwas zur Nutzenbewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, bitte schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Mein Name ist Sarah Schmitter; ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Mein Name ist Jan Scheffe; als Medical Director und Facharzt für Hämatologie und Onkologie leite ich den medizinischen Fachbereich für Hämatologie und Biosimilars bei Pfizer in Deutschland.

**Frau Dr. Herzberg (Pfizer):** Mein Name ist Claudia Herzberg; ich bin Senior Scientific Advisor in der Hämatologie und betreue die CML und auch dieses Nutzendossier.

**Herr Kullack (Pfizer):** Ich bin Max Kullack im Team von Frau Schmitter und war für Modul 4 des Bosutinib-Dossiers verantwortlich.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Herr Professor Hecken, sind Sie einverstanden, dass ich seitens der Medizin einleite?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Noch Anfang der 90er-Jahre waren mehr als 60 Prozent der CML-Patienten nach fünf Jahren verstorben, mehr als zehn Jahre überlebten sogar nur 10 Prozent der Patienten. Die CML-Therapie konnte in der Folge verbessert werden: durch Interferon, durch allogene Stammzelltransplantation. Den bahnbrechenden Fortschritt für CML-Patienten stellte dann aber letztlich die Einführung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib Anfang der 2000er-Jahre dar. Mit diesem Wirkstoff wurde die CML zu einer chronischen Erkrankung mit annähernd normaler

Lebenserwartung. Mit TKIs überleben heutzutage mehr als 90 Prozent der Patienten die folgenden fünf Jahre.

Warum hat man dann überhaupt TKIs der zweiten Generation, wie Bosutinib einer ist, noch entwickelt? Man brauchte Behandlungsoptionen für Patienten, die intolerant oder resistent gegenüber Imatinib waren, ganz klar. Schnell konnte man jedoch auch sehen, dass das zytogenetische und molekulare Ansprechen unter Imatinib bei vielen Patienten suboptimal war. Ein gutes molekulares Ansprechen wurde häufig recht spät erreicht, ein tiefes molekulares Ansprechen vielfach nie.

Man weiß seit Längerem, dass diese CML-Patienten mit nicht optimalem Ansprechen einen schlechteren Verlauf hatten: Erstens. Die Resistenz- und Progressionsraten waren höher. Zweitens. Die Einleitung einer Zweitlinientherapie war häufiger notwendig. Und drittens. Auch die weitere Lebenserwartung dieser Patienten mit insuffizientem Ansprechen war deutlich eingeschränkt. Genau deshalb ist das gute bzw. tiefe molekulare Ansprechen der zentrale, heute klinisch relevante Endpunkt – nicht nur in Studien, sondern auch im klinischen Alltag. Das ist so klar in allen nationalen und internationalen Leitlinien zur CML formuliert.

Die Betrachtung des Gesamtüberlebens in CML-Studien bei Erstlinienpatienten macht wiederum kaum mehr Sinn, weil ja bereits eine normale Lebenserwartung im Kontrollarm erwartet werden kann. Ein wichtiger zusätzlicher Punkt, der den Stellenwert des Ansprechens unterstreicht: Mittlerweile ist bewiesen, dass man bei einem tiefen molekularen Ansprechen der CML, das über einige Jahre anhält, die medikamentöse CML-Therapie absetzen kann. Bei etwa der Hälfte dieser Patienten kann auf die TKI-Therapie dann auch länger als fünf Jahre verzichtet werden, was für alle CML-Patienten ein wichtiges Therapieziel darstellt, weil dies natürlich Nebenwirkungen einer TKI-Therapie verhindert und Lebensqualität sicherstellt.

Genau das haben die Zweitgenerations-TKIs wie Bosutinib geliefert. Sie sind eine wichtige und wirksamere Therapiealternative zu Imatinib in der Erstlinie, da sie mithin schnelleres und tieferes Ansprechen der CML erzielen. Diese Überlegenheit gegenüber Imatinib hat Bosutinib in der pivotalen Studie BFORE klar bewiesen.

Lassen Sie mich einen weiteren Punkt anführen, da er klinisch hochrelevant ist. Mehr denn je spielen im Management der CML heute Nebenwirkungen und Komorbiditäten eine Rolle. Jeder TKI hat spezifische und recht typische Nebenwirkungen sowie ein eigenes Sicherheitsprofil, was bei der Auswahl des TKIs für den individuellen Patienten unbedingt berücksichtigt werden muss. So kommen einzelne Zweitgenerations-TKIs bei Vorerkrankungen im Bereich der Lunge, des Herz-Kreislauf-Systems oder auch bei gewissen Stoffwechselerkrankungen nicht infrage, wobei Bosutinib gemäß CML-Leitlinien hier explizit empfohlen wird.

Bosutinib selbst zeigt ein typisches Nebenwirkungsprofil mit gastrointestinalem Schwerpunkt: Erhöhung von Leberwerten sowie Durchfall sind typische Ereignisse gerade am Anfang der Therapie, die jedoch meist transient sind und im klinischen Alltag von erfahrenen Hämatologen gut beherrschbar sind. Nicht reversible, schwere Nebenwirkungen sind sehr selten. Es ist zudem zu betonen, dass diese Bosutinib-Nebenwirkungen keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben, wie in der BFORE-Studie nachgewiesen wurde.

Ich möchte zusammenfassen. Erstens. Eine optimale TKI-Therapie ermöglicht möglichst schnell ein tiefes molekulares Ansprechen der CML, und genau dies resultiert in einer normalen Lebenserwartung sowie in einer möglichen Unterbrechung der TKI-Therapie. Zweitens. Eine TKI-Therapie muss ein in der klinischen Praxis für den individuellen Patienten handhabbares Nebenwirkungs- und Sicherheitsprofil haben, in dem irreversible Nebenwirkungen rar sind und das natürlich auch eine gute Lebensqualität der Patienten sicherstellt.

Beides trifft auf Bosutinib zu und ist in der BFORE-Studie nachgewiesen worden. Wir sehen deshalb als pharmazeutischer Unternehmer einen Zusatznutzen für den Wirkstoff Bosutinib

bei der Erstlinientherapie der CML. – Vielen Dank. Damit übergebe ich zurück an Frau Schmitter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Eine optimale TKI-Therapie erreicht möglichst schnell ein möglichst tiefes molekulares Ansprechen der CML, hat Dr. Scheffe gesagt. Genau das zeigen die Ergebnisse der BFORE-Studie, die Grundlage dieser Nutzenbewertung ist. Patienten erreichen unter Bosutinib nach 36 Wochen ein gutes molekulares Ansprechen und damit zehn Wochen früher als unter Imatinib. Die Chance für ein gutes molekulares Ansprechen nach zwölf Monaten ist unter Bosutinib um knapp 30 Prozent höher.

Weiterhin hat Dr. Scheffe ausgeführt, dass ein TKI zur Behandlung der CML ein handhabbares Sicherheitsprofil haben sollte. Auch das zeigt sich für Bosutinib. In der Dossierbewertung wird ein Zusatznutzen für Bosutinib bei bestimmten unerwünschten Ereignissen wie peripheren Ödemen und Muskel- sowie Knochenschmerzen festgestellt. Bei einigen spezifischen unerwünschten Ereignissen bestehen signifikante Nachteile für Bosutinib. Diese führen auch zu einem signifikanten Nachteil bei den schweren unerwünschten Ereignissen auf Gesamtebene. Eine doppelte Zählung der Ergebnisse bei den spezifischen Ereignissen, wie sie in der Dossierbewertung erfolgt ist, sollte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib vermieden werden.

Wir sind nach wie vor der Ansicht, dass ein molekulares Ansprechen höchst patientenrelevant ist, weil es für den Patienten eine Linderung der Symptome und langfristig die Kontrolle seiner Erkrankung bedeutet. Nur ein tiefes molekulares Ansprechen gibt dem Patienten die Chance auf ein Absetzen der Therapie.

Wir haben beim letzten Mal eine andere Auffassung vertreten. Dies kam vermutlich von dem Verständnis, dass nur patientenrelevant sein kann, was ein Patient spürt. Ist dieses Verständnis aber noch passend für die CML, bei der der Patient in der chronischen Phase keine Symptome bemerkt? In der CML ist vielmehr die Verbesserung des Ansprechens für den Patienten essenziell und daher bei der Bewertung des Zusatznutzens zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Meine erste Frage knüpft an die Nebenwirkungsdiskussion an, die Sie ja gerade auch nochmals adressiert hatten. Ich richte die explizite Frage an die Fachgesellschaft, also hier die DGHO. Wir sehen ja in der Studie, bezogen auf Bosutinib, Nachteile bei Nebenwirkungen im Vergleich zu Imatinib. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass einige dieser Bosutinib-assoziierten Nebenwirkungen, zum Beispiel Diarrhö, zeitlich begrenzt und selbstlimitierend seien, während andere „nur“ Laborwerte betreffen. Sie sagen, kritische Langzeitnebenwirkungen wie Kardiotoxizität unter Bosutinib seien überhaupt nicht festzustellen. Deshalb meine ganz konkrete Frage: Wie stellen sich diese Nebenwirkungen in der Versorgungsrealität dar? Denn wir kennen ja die IQWiG-Bewertung und sehen, welche Folgerungen daraus gezogen worden sind. Das wäre ein wichtiger Punkt. Außerdem würde ich gern zwei, drei Takte zur Wirksamkeit im Vergleich zu Imatinib hören. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht fange ich einfach nur an, um den Tenor unserer Stellungnahme noch einmal darzustellen, wie Sie ihn aber auch dargestellt haben, Herr Hecken, und wie wir es dargestellt haben wollten.

Der Punkt ist für uns: Die rein numerische Summation von Nebenwirkungen wird diesen Präparaten nicht gerecht. Die Transaminasen sind oft nur labormäßig erfasst, machen den Patienten nicht krank; auch eine Lipaseerhöhung ist eine Laborsymptomatik, die den Patienten nicht krank macht.

Der kritische Punkt für uns ist bei dem sehr heterogenen Patientenkollektiv, zum Teil auch mit älteren Patienten, dass wir neben Imatinib auch noch Dasatinib und Nilotinib haben. Alle diese TKI haben ein Risiko für kardiale Komplikationen. Ich sage das mal ganz konkret: Ich habe aus

der Kinderklinik gerade einen 18-jährigen Patienten übernommen, der mit 15 Jahren schon eine CML hatte und der darunter heftigste Herzrhythmusstörungen entwickelt hat. Das ist nicht nur für ältere Patienten so, und das tritt bei Bosutinib offensichtlich bei ihm nicht auf. Das heißt jetzt nicht, dass Bosutinib insgesamt das für viele bessere Medikament ist. Vielmehr wählen wir bei Patienten, von denen wir schon wissen, dass sie zusätzliche Morbiditäten haben, bestimmte Präparate aus, und so würden wir die Nebenwirkungen gerne gewichten. Das Einzelfallbeispiel ist dabei nur eine Erklärung dessen, was ich gerade sagen wollte.

Also, der erste Punkt wäre: Wir müssen die Art der Nebenwirkungen sehen. Da würden wir sehen, dass Bosutinib ein durchaus eigengewichtiges Spektrum hat – wir hatten die kardialen Nebenwirkungen erwähnt –, und würden deshalb in der Gesamtheit der Nebenwirkungen nicht einen Vor- oder Nachteil für einen von diesen TKI sehen.

Der Punkt, den ich an der vorherigen Präsentation vielleicht noch einmal deutlich machen sollte, ist: Alle drei Nächstgenerationen TKI – das sind Bosutinib, Dasatinib und Nilotinib – sind etwas wirksamer als Imatinib. Die kritische Frage für uns ist: Für wie viele Patienten erreichen wir diese molekulare Remission, die auch ein Absetzen ermöglicht? Da ist es jetzt etwas unglücklich, dass diese Daten für Bosutinib in dieser Studie nicht präsentiert wurden. Das heißt, wir sehen, dass es wirksamer ist; aber ob dieses Absetzen wirklich auch in der Studie erreicht wurde, ist zumindest für uns aus dem Dossier nicht erkennbar gewesen. Das wäre meine Einleitung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Ergänzungen? Frau Professor Saußeale oder Herr Professor Hochhaus? – Frau Saußeale.

**Frau Prof. Dr. Saußeale (DGHO):** Ich kann Herrn Wörmann hier nur bestätigen, dass die Nebenwirkungen, die das Bosutinib verursacht, in der Klinik bei den Patienten nur bei Therapiebeginn auftritt. In den Studien wird ja oft nicht klar, dass dieser zeitliche Verlauf von Nebenwirkungen gar nicht so dargestellt wird. Es gibt viele Anregungen, wie man so etwas verbessern könnte, indem man das auch über die Zeit aufträgt, was leider nicht immer so aufgegriffen wird. Daraus würde dann schon ersichtlich werden, dass gerade diese Diarrhösymptomatik wirklich nur in den ersten vier, fünf Wochen eine Rolle spielt, man das aber gut managen kann.

Ich persönlich habe in den letzten Jahren bei mehreren Patienten mit Bosutinib begonnen, und bei keinem einzigen ist diese Diarrhöproblematik aufgetreten; denn wenn man das mit dem Patienten bespricht und Prophylaxe gibt, zum Beispiel Antidiarrhoika, dann kann man diese Nebenwirkungen sehr gut managen. Auch die hepatologischen Nebenwirkungen sind oft zeitlich begrenzt oder durch Dosisreduktion managbar, sodass nur wenige Patienten wirklich absetzen müssen.

Es gibt durchaus schon auch Probleme im Langzeitverlauf; aber es wäre für die Klinik extrem wichtig, hier noch weiter einen TKI zu haben, der eben hinsichtlich der Komorbiditäten bei dem einen oder anderen Patienten noch zur Verfügung steht, wo einfach die anderen second-generation TKIs kontraindiziert sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Saußeale. – Herr Professor Hochhaus, Ergänzungen, Erweiterungen?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Ich möchte zunächst einmal bei der Biochemie anfangen. Bosutinib unterscheidet sich wirklich sehr klar von den anderen genannten Medikamenten, so wegen der fehlenden PDGF-Rezeptorinhibition und der fehlenden KIT-Inhibition. Das ist, möglicherweise übersetzt, auch ein Grund, warum das Nebenwirkungsspektrum im positiven Sinne ein anderes ist, dass nämlich die irreversiblen Nebenwirkungen, die wir von anderen Medikamenten kennen – kardiovaskuläre, pulmonale Nebenwirkungen – bei Bosutinib nicht auftreten. Das wird auf alle Fälle aus dem unterschiedlichen Wirkungsspektrum so interpretiert.

Auf der anderen Seite sind die eben von Frau Saußele genannten kurzfristigen Nebenwirkungen sehr klar dosisabhängig. Das heißt, wir haben einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Studien, die ja mit Bosutinib gemacht wurden – zunächst die BELA-, dann die BFORE-Studie –, mit 500 mg bzw. 400 mg Bosutinib gesehen. In der täglichen Praxis – danach haben Sie ja gefragt – adjustieren wir die Dosis sehr gewissenhaft, gerade am Beginn der Therapie: Wenn wir mit 400 mg starten und Diarrhö bzw. Transaminasenerhöhungen sehen, setzen wir die Therapie nicht ab, sondern reduzieren die Therapie, weil wir wissen, dass der Metabolismus, besonders der Lebermetabolismus, natürlich beim kompletten Absetzen an- und abgeschaltet wird. Aber wir wollen adjustieren, um die Nebenwirkungen über die ersten Wochen zum Abklingen zu bringen. Das klappt eigentlich sehr gut.

Zur Wirksamkeit ein Punkt, der noch nicht besprochen wurde: Bei der tiefen molekularen Remission ist ein besonderer Umstand, der im Dossier auch zum Ausdruck kommt, dass insbesondere bei den Hochrisikopatienten ein beträchtlicher Unterschied zu Imatinib zu sehen ist; er ist größer als bei den anderen Medikamenten. Also, wir sehen einen Effektivitätsunterschied bei allen Patienten insgesamt, aber insbesondere für die MMR-Rate bei den Hochrisikopatienten. Das sind die besonderen Aspekte, die ich hier noch mal herausstellen wollte, aber insbesondere den Aspekt der Reversibilität vs. Irreversibilität der Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Jetzt habe ich Herrn Blindzellner, Frau Müller und Herrn Scheffe. – Herr Blindzellner, GKV-SV, bitte.

**Herr Blindzellner:** Ich habe zu diesem Themenkomplex eine Nachfrage an die Kliniker. Zunächst möchte ich festhalten, dass die Herzerkrankungen, und zwar dort einerseits die schweren unerwünschten Ereignisse, CTCAE Grad 3 und 4, in der Nutzenbewertung für Bosutinib einen Nachteil gezeigt haben: 6 vs. 1,7 Prozent hatten ein schweres UE der Kategorie Herzerkrankungen und damit knapp viermal so viele Patienten im Bosutinibarm, wenn man das Hazard Ratio betrachtet. Andererseits waren auch die Abbrüche wegen UE statistisch signifikant negativ, fast doppelt so viele. Es sind am Ende klinische Entscheidungen der Studienärzte, die Gabe des Medikaments abubrechen, weil in der Studie die UE nicht handhabbar waren. Ich gehe davon aus, auch in der Studie waren ja entsprechende Begleittherapien durchgeführt, zum Beispiel bei Diarrhö.

Meine Frage an die Kliniker richtet sich aber auf die Interaktion, die sich in der Nutzenbewertung gezeigt hat, und zwar, dass die schweren unerwünschten Ereignisse unter Bosutinib bei älteren Patienten, also über 65-Jährigen, noch mal deutlich stärker ausgeprägt waren. Das IQWiG hat da ein Hazard Ratio von 2,8, also knapp dreifach erhöhtes Risiko unter Bosutinib festgestellt. Da geht meine Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie diese Interaktion im Hinblick auf die schon genannten häufig älteren Patienten in der klinischen Praxis, auch im Hinblick darauf, dass Bosutinib möglicherweise nicht immer nur als Erstlinientherapeutikum eingesetzt wird? Dazu bitte ich die klinischen Stellungnehmer um eine Stellungnahme. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Blindzellner. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Bei den Herzerkrankungen, die Sie erwähnt haben, gilt es natürlich zu unterscheiden: Was sind Rhythmusstörungen, Arrhythmien auch durch Veränderungen des Elektrolythaushaltes, zum Beispiel sekundär durch Diarrhö, und was sind permanente kardiovaskuläre Ereignisse, sprich: Infarkt und Folgeerkrankungen? Das muss man, denke ich, in der Bewertung dieses globalen Faktors Herzerkrankung deutlich unterscheiden. Die Zahlen habe ich hier nicht parat, aber ich halte es für wichtig, weil die kardiovaskulären Erkrankungen nicht gehäuft sind.

Zu Ihrer Frage bezüglich der Nebenwirkungen. Herr Professor Hecken fragte vorhin nach unserer klinischen Erfahrung. Die klinische Erfahrung ist etwas anderes als dieses doch etwas rigide Studienprotokoll. Im Studienprotokoll ist bei schweren unerwünschten Ereignissen ein Absetzen des Medikaments und ein Wiederansetzen vorgesehen. Das war also nicht freie

Entscheidung des Studienteilnehmers, sondern im Protokoll klar vorgegeben. In der klinischen Praxis machen wir das anders. Das heißt, so wie vorhin erklärt, adjustieren wir die Dosis nach dem Nebenwirkungsgrad, insbesondere nach der Diarrhö und nach den Transaminasen, und erreichen damit eine viel bessere Verträglichkeit, auch bessere Lebensqualität, als bei diesem raschen An- und Absetzen, was sich rein deskriptiv zahlenmäßig natürlich so widerspiegelt, wie Sie es eben wiedergegeben haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Ergänzungen, Frau Professor Saußeles oder Herr Professor Wörmann? – Frau Prof. Saußeles.

**Frau Prof. Dr. Saußeles (DGHO):** Ich denke, diese Beurteilung dieser Nebenwirkungen ist extrem schwierig, weil hier wirklich von arterieller Blutdruckerhöhung bis zum Schlaganfall alles zusammengeworfen wird. In der Ausdehnung ist es dann auf der einen Seite klinisch wenig relevant. Ich sehe schon, dass es durchaus unter fast allen TKIs Probleme in der Anpassung des Blutdrucks bei Patienten gibt. Es kommt dann auch wieder als Nebenwirkungen in solchen Studien hoch. Auf der anderen Seite sind die Studien wenig stratifiziert, damit die Patienten anhand ihrer Komorbiditäten in den Armen gleichverteilt sind. Deshalb finde ich es immer sehr schwierig, das nach diesen Zahlen zu beurteilen. In der klinischen Routine oder im klinischen Alltag kann ich eigentlich von der Substanz sagen, dass ich da solche Probleme nicht sehe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann muss ich jetzt mal schauen. Zunächst Herr Blindzellner: Frage beantwortet?

**Herr Blindzellner:** Genau. Ich habe dazu, wenn es erlaubt ist, eine ganz kurze Nachfrage, vielleicht an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Herr Blindzellner:** Können Sie das aufklären, auf welche PTs sich diese 15 Ereignisse bei den schweren Herzerkrankungen verteilen? Vielleicht jetzt nicht. – Ah ja, Herr Scheffle sagt schon „gerne“.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Scheffle.

**Herr Dr. Scheffle (Pfizer):** Ich habe jetzt fleißig mitgeschrieben, weil es ein paar Punkte gibt, aber dann antworte ich direkt auf Ihre Nachfrage, Herr Blindzellner. – Es ist in der Tat so, dass wir im Bereich Kardiale Ereignisse/kardiovaskuläre Ereignisse ein Signal haben. Wenn wir uns das dezidiert anschauen, dann ist es erst einmal so, dass von den 20 Ereignissen, die ich jetzt gerade vor Augen habe, fünf nur als drug related auch von den Investigatoren kausal zugeordnet werden; das als allgemeiner methodischer Kommentar.

Ansonsten sehen wir, wenn man sich anschaut, was kardial, was periphervaskulär, was zerebrovaskulär bzw. kardiovaskulär ist, dann ist die Differenz ausschließlich im kardiovaskulären Bereich. Da geht es um Myokardinfarkte und Angina-pectoris-Ereignisse. Das ist insofern verwunderlich, als kardiovaskuläre Ereignisse sich eigentlich periphervaskulär und cerebrovaskulär wiederfinden müssen, sodass wir dieses Signal noch nicht ausreichend verstehen und es uns natürlich weiterhin angucken. Was wir wissen, ist aber: In den anderen Bosutinib-Studien reproduziert sich das nicht, wie Frau Professor Saußeles schon erwähnt hat, und im Rahmen eines Pharmakovigilanz-Programms sehen wir diese Signale auch nicht. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Blindzellner?

**Herr Blindzellner:** Das war ausreichend. Das war super, herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt haben sich noch mal Herr Professor Hochhaus und dann Herr Professor Wörmann gemeldet. – Herr Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Nein, nein, ich habe die Hand gesenkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann Herr Wörmann.



**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz: Wir wollen überhaupt nichts schönreden. Das haben wir in anderen Diskussionen auch schon gehabt, was Nebenwirkungen angeht; gerade kardiovaskuläre Nebenwirkungen nehmen wir sehr ernst. In der ersten BELA-Studie lag die Rate von kardiovaskulären Ereignissen von Imatinib bei 8 Prozent. Deswegen bin ich nicht ganz sicher, ob die Vergleichszahl so valide ist. – Ich kann Ihre Lippen nicht lesen, Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Das waren hier nur die schweren unerwünschten Ereignisse, auf die ich eingegangen bin. Vielleicht erklärt sich das dadurch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Herr Göbel und dann Frau Müller.

**Herr Göbel:** Ich dachte eigentlich, dass Frau Müller vor mir dran gewesen wäre, weil sie sich schon gemeldet hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, wenn Sie eine neue Frage haben, nicht. Ich dachte, es wäre dazu gewesen. Sonst nehmen wir Frau Müller. – Frau Müller und dann Herr Göbel.

**Frau Dr. Müller:** Ich will noch mal kurz auf einen Punkt zurückgehen, der am Anfang vom pharmazeutischen Unternehmer, von Pfizer, angesprochen wurde, und zwar die Relevanz von Gesamtüberleben in dieser Indikation. Wir hatten ja hier eine erste Bewertung im November 2018, und das ist die erneute Bewertung nach Fristablauf, unter anderem, weil es weniger Ergebnisse im Gesamtüberleben gab. Man wollte hier den finalen Datenschnitt sehen. Nun haben wir hier nach wie vor sehr wenige Ereignisse, also 4,9 vs. 5,8 Prozent. Sie haben von der DGHO auch darauf hingewiesen, genau wie der pU eben, dass im Prinzip das mittlere Überleben in dieser Indikation unter TKIs eigentlich insgesamt nicht mehr verkürzt ist.

Deshalb frage ich einfach noch einmal: Welchen Stellenwert hat der Endpunkt Gesamtüberleben für Sie überhaupt heute bei der CML? Und dann noch mal – das hatten wir damals schon diskutiert –: Welchen Stellenwert hat der Endpunkt MMR bzw. tiefe molekulare Remission? Gibt es da noch einen anderen Stellenwert außer die Möglichkeit, die Therapie bei Erreichen einer solchen tiefen molekularen Remission abzusetzen – das hatten Sie auch schon angesprochen –, wozu hier leider keine Daten vorliegen. Wie sehen Sie das, auch vor dem Hintergrund, dass Sie auf die höhere Wirksamkeit von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib in der Stellungnahme hingewiesen haben, trotz fehlender Unterschiede beim PFS?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Herr Hecken, wir hören Sie nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe gesehen, Herr Professor Hochhaus hat sich gemeldet. Sie müssen im Moment ein bisschen winken, weil wir ein kleines technisches Problem haben. Er will mich in 8 Minuten 47 Sekunden hier abmelden und in den Feierabend schicken. Das versuchen wir gerade zu reparieren, und bis dahin bitte ich alle zu winken. – Also, zuerst Herr Hochhaus, dann Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Frau Müller, das Überleben hat natürlich nach wie vor die Hauptbedeutung bei der CML, weil alle Patienten natürlich so alt werden wollen wie die Normalbevölkerung auch. Das haben wir fast erreicht. Insofern ist jetzt mit neuen Therapien ein zusätzliches besseres Überleben kaum möglich. Das erwarten wir in den Studien nicht.

Deshalb ist es wichtig, diese Surrogatparameter, über die wir bei der letzten Sitzung auch ausführlich gesprochen haben, zu betrachten, und die MMR ist tatsächlich ein Prädiktor für das Überleben. Sie wurde in der sogenannten IRIS-Studie definiert, als Novartis Imatinib mit Interferon verglichen. Hier wurde ja dieser Terminus MMR überhaupt geboren, weil er anzeigt, dass die Patienten, die nach 18 Monaten eine MMR erreicht haben, ein deutlich besseres Überleben haben als die anderen. Das ist also tatsächlich überlebensrelevant. Das waren damals nach 18 Monaten in MMR 100 Prozent CML-spezifisches Überleben nach zehn Jahren. Kürzlich wurde im *New England Journal* publiziert, dass es bei den Patienten, die die MMR nicht erreicht hatten, 90,5 Prozent 10-Jahres-Überleben war. Das, was wir damals annahmen, dass die MMR tatsächlich von dieser zentralen Bedeutung ist, hat sich sehr klar in den zehn Jahren Beobachtung der IRIS-Studie bewiesen.

Bei der tiefen molekularen Remission beziehen wir uns ganz klar auf die Möglichkeit des Absetzens. Wir wissen, dass MMR nach 18 Monaten eine höhere Wahrscheinlichkeit der tiefen molekularen Remission nach fünf Jahren bringt. Wir wissen aber auch, dass die tiefe molekulare Remission als alleiniger Parameter prädiktiv für das erfolgreiche Absetzen ist und überhaupt das erfolgreiche Absetzen erst einmal möglich macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das darf Professor Hochhaus nicht sagen, aber es ist ganz wesentlicher Teil seines Lebensgesamtwertes für die CML, ganz frühzeitig erkannt zu haben, dass diese TKIs die normale Lebenserwartung ermöglichen. Die deutsche Studiengruppe war mit die erste, die das so schnell erfasst hat. Insofern darf man auch mal sagen, dass das so ist.

Der zweite Punkt, den wir jetzt in Zukunft werden realisieren müssen, ist, dass wir in der Tat schauen: Unter welchen von den TKIs ist dieses Absetzen der Medikamente relevant? Das hat dann etwas mit Lebensqualität im späteren Verlauf zu tun und ist spannend, mittelfristig für gesundheitsökonomische Überlegungen. Ja, schade, dass wir das bisher nicht haben, aber das ist das Projekt, das für alle neuen TKI jetzt in Zukunft gilt, nämlich zu schauen: Wie viele können wir absetzen? Bei wie vielen ist die Lebensqualität der Patienten erhalten, vielleicht sogar besser? Und ich glaube, hier ist es auch sinnvoll, Gesundheitsökonomie mal hineinzunehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, Frage damit beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Professor Hochhaus hat sie auch kurz angegeben; vielen Dank erst mal für die Erläuterung. – Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass man, als wir das 2018 diskutiert haben – wir hatten 2018 fast die gleichen Ergebnisse wie jetzt, muss man sagen; da hat sich praktisch nichts geändert –, angenommen hat, dass MMR für das Gesamtüberleben relevant ist, und jetzt gebe es da sozusagen validere Evidenz. – Habe ich Sie da richtig verstanden? Es wäre schön, wenn Sie darauf noch einmal eingehen könnten.

Und zu der Frage, die sich dann anschließt: Das Gesamtüberleben ist ja schon mit den bisherigen TKIs, die wir in dieser Indikation haben, fast normal, wie wir jetzt mehrfach gehört haben. Wie passt das da hinein?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Das passt sehr gut, Frau Müller, denn dass die MMR relevant ist, haben wir 2018 schon gewusst. Wir haben es aber jetzt im Rahmen dieser Publikation der IRIS-Studie noch einmal über zehn Jahre belegt, also wirklich das Langzeitüberleben mit und ohne MMR gezeigt.

Bei der Bewertung des Vergleichsarms Imatinib muss man natürlich beachten, dass für das Gesamtüberleben auch ein Therapiewechsel eine Rolle spielt. Es ist ja unser Vorgehen durch die Meilensteine, die definiert sind, dass man durch frühzeitigen Wechsel der Therapie bei Nichterreichen der Meilensteine auch lebensrettend arbeiten kann. Wir werden nicht jemanden zehn Jahre mit der Vergleichstherapie behandeln, wenn wir wissen, dass es prognostisch schlecht läuft. Deshalb sind alle heutigen Studien, alle Kohorten, die man sich anschaut, natürlich immer unter dem Gesichtspunkt des Therapiewechsels mit zu betrachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Also, Sie haben jetzt längere Follow-up-Daten aus der IRIS-Studie, aber natürlich gegen Interferon und nicht gegenüber den anderen TKIs, die wir als zVT benannt haben. – So habe ich das jetzt mitgenommen.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Nein! Erst mal ohne Interferon. IRIS-Studie, Imatinibarm: mit MMR 100 Prozent CML-spezifisches Überleben, ohne MMR 90,5 Prozent. Da müssen Sie ja betrachten, dass die IRIS-Studie 2001 begonnen wurde. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt gab es keine Salvage-Therapien. Deshalb sind das die einzig echten Daten, die wir haben. Alle Folgestudien hatten die Möglichkeit, einen Zweitgenerationsinhibitor später einzusetzen.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Scheffe, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Unser Zettel hat sich etwas gefüllt, sodass ich ein paar Punkte adressieren möchte. Die Frage von Frau Müller war ja primär an uns gerichtet; mittlerweile ist allerdings seitens der Fachkreise ein Großteil der Fragen beantwortet.

Um OS-Unterschiede darzustellen, müssten wir Follow-up-Therapien natürlich unterbinden; das ist unethisch. Durch den Cross-over auf Zweitlinientherapie und Ähnliches werden natürlich etwaige Profite der Erstlinientherapie kannibalisiert, und gleichzeitig brauchen wir ein viel, viel längeres Follow-up. Da bräuchten wir sicherlich zehn Jahre plus und mutmaßlich auch mehr Patienten, um eine Studie adäquat auf das OS zu poweren.

Zum Stellenwert der MMR möchten wir die Punkte schon wiederholen, die meist sonst nicht erreicht werden. Das ist ja in den ELN-Guidelines, in den Onkopedia-Leitlinien auch klar definiert. Ein optimales Ansprechen ist zum Beispiel die MMR nach zwölf Monaten. Wenn das nicht erreicht wird, dann schlägt natürlich das OS an, wenn man sich diese Population anschaut, und dann sehen wir schon Unterschiede im ferneren Überleben.

Wir wissen auch aus Studien mit mehr Follow-up, dass die Häufigkeit der akzelerierten Phasen und Blastenkrisen zunimmt, wenn solche Milestones nicht erreicht sind. Natürlicherweise ist auch ein Umstellen der Therapie denkbar. Herr Blindzellner hat darauf Bezug genommen, dass man die Therapie wegen Nebenwirkungen umstellen muss. Selbstverständlich muss man die Therapie auch umstellen, wenn sie nicht suffizient wirkt, nicht nur bei Resistenz, sondern auch bei suboptimalem Ansprechen. Zudem wissen wir, dass eine wirkliche therapiefreie Remission nur bei einer Handvoll von Patienten erreicht werden kann, wenn sie nach zwölf Monaten keine MMR geschafft haben. Das sind ganz wichtige Aspekte, die zu betrachten sind.

Wenn wir uns anschauen, welche Patienten umgestellt worden sind, weil das Ansprechen insuffizient war oder sie resistent geworden sind, so waren es 5 Prozent bei Bosutinib und 15 Prozent in der Imatinib-Gruppe. Wenn man konsequent umgesetzt hätte, was Herr Professor Hochhaus mit seinen Koautoren verlangt, dann hätte diese Quote noch viel höher sein müssen. Da wären wir sicherlich bei 20 oder sogar 25 Prozent der Imatinib-Patienten gewesen. – Diesen Punkt wollte ich kurz machen.

Ganz am Anfang hat Herr Professor Wörmann gefragt: Wissen wir denn aus der BFORE-Studie, wie viele Patienten wir potenziell hätten absetzen können? – Das kann man aus den Daten schon lesen. Wir haben eine kumulative Inzidenz der MR4 von 60 Prozent unter Bosutinib und von 50 Prozent unter Imatinib; da haben wir also eine 10-prozentige Ratendifferenz. Gleichzeitig wissen wir, dass die MR4 nach vier Jahren bei 90 Prozent der Patienten noch erhalten ist. Das sind also Patienten, die man dann auch tatsächlich potenziell absetzen könnte, wobei da natürlich noch viele andere Faktoren eine Rolle spielen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Scheffe. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi und dann Frau Müller. – Herr Vervölgyi, IQWiG.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die Anhörung von vor drei Jahren ist gerade schon mehrfach erwähnt worden. Damals haben wir natürlich auch intensiv über die MMR diskutiert. Auch zu den Eigenschaften als Surrogatendpunkte hatten wir schon darüber diskutiert – auch mit Ihnen, Herr Hochhaus –, welche Daten eigentlich benötigt werden, um ein Surrogat zu validieren, nämlich dass es darum geht, Effekte zu korrelieren. Das heißt, man braucht eigentlich mehrere Studien. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, sind das Update-Daten aus der IRIS-Studie

aus dem Imatinibarm, die Sie gerade zitiert haben, wo es darum geht, dass MMR tatsächlich das Prädiktiv für längeres Gesamtüberleben ist, was dann aber keine Korrelation eines Effektes wäre, wenn ich das richtig verstehe. Die Frage, die ich mir stelle: Gibt es mittlerweile solche Untersuchungen, die zumindest versuchen, in der CML Effekte von Wirkstoffen, bezogen auf MMR und Gesamtüberleben, zu korrelieren? Vielleicht könnte das jemand beantworten.

Die andere Frage, die ich in dem Zusammenhang noch habe, weil es natürlich auch um die Dauer des Ansprechens usw. ging, bezieht sich darauf – in den Daten der BFORE-Studie kann man ja sehen, dass nach 60 Monaten die MMR keinen Unterschied mehr zeigt; der p-Wert ist da bei 0,5, da ist also wirklich nichts mehr zu sehen –, welchen Stellenwert das eigentlich hat. Wir haben jetzt eben schon diskutiert, dass es darum geht, dass natürlich Folgetherapien irgendwie eine Rolle spielen können, ganz klar, aber das ist einfach so. Das ist einfach die Therapiestrategie, die man verfolgt; das ist in anderen onkologischen Situationen auch nicht anders. Vielleicht könnte dazu noch jemand etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer kann sich dazu äußern? – Ja, bitte schön, Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Ihre methodische Frage, muss ich sagen, habe ich etwas schwer verstanden. Aber ich möchte auf die MMR und die Bedeutung noch einmal aus biochemischer Sicht eingehen. Wir wissen heute – das beantwortet vielleicht den zweiten Teil Ihrer Frage –, dass die Tumormast insgesamt sehr stark mit der Gefahr korreliert, eine klonale Evolution zu erleiden, also BCR ABL-Mutationen, die spontan entstehen, zu selektieren; denn das spontane Entstehen von Mutationen, die eine Resistenz anzeigen, ist natürlich an die Tumormast geknüpft. In langfristigen Beobachtungen ist klar so definiert worden, dass Patienten ohne MMR eine große Gefahr dieser spezifischen BCR ABL-Mutationen haben, aber auch von Bypassmechanismen außerhalb von BCR ABL, die eine klonale Evolution anzeigen und damit Vorstufe einer akzelerierten Phase oder sogar Blastenkrise sind. Das heißt, dass auch aus theoretischer Sicht und aus Modellierungssicht die rasche Remission – und das bezieht sich auf die 60 Monate versus die 12 oder 18 Monate – einen klaren Vorteil für die Patienten bringt, weil der Selektionsdruck auf den CML-Klon eben viel kürzer ist. Das ist so ähnlich wie bei einer langsam wirksamen antibiotischen Therapie und Resistenzentstehung der Bakterien gegenüber einer rasch wirksamen, schnellen Therapie, vielleicht einer Kombinationstherapie. Das kann man gut vergleichen. Ich mache das auch ganz gerne in Vorträgen, weil das wirklich sehr analog zu verstehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hochhaus. – Herr Vervölgyi, zum ersten Teil ihrer Frage. – Entschuldigung; ich hatte jetzt gesehen, Frau Professor Saußele hatte sich noch dazu gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Saußele (DGHO):** Ich wollte vielleicht noch, wenn ich die Frage von Herrn Vervölgyi richtig verstanden habe, erklären, dass es durchaus weitere Ergebnisse dazu gibt. Außer der IRIS-Studie hatten wir auch mal solch eine Analyse in der deutschen CML-Studiengruppe gemacht. In der CML-IV-Studie zeigte sich, dass dann, wenn die Patienten sehr tief im MR sind – also nicht nur MMR, sondern auch MR4 –, die Wahrscheinlichkeit, dass später Probleme auftreten oder Blastenkrisenprogression eintritt, sich mit jeder Stufe dieses MR-Levels deutlich erniedrigt. So viel zu dem Hinweis, dass nicht nur MMR gut ist, sondern MR4 sogar noch besser, auch aufs Überleben und die Krankheitsprogression hin.

Wir haben hierzu ein Register mit inzwischen 500, 600 Patienten laufen, die auch außerhalb von klinischen Studien betreut wurden. Da sieht man, dass da bis zu 40, 45 Prozent der Patienten ihre Therapie innerhalb der ersten zwei Behandlungsjahre wechseln. Weiter haben wir in diesem Follow-up der Studie noch gar nicht geschaut. – So viel zu der Frage, wie relevant ein Therapiewechsel in der CML ist. Ich denke, in einer solchen Studie geschieht in Hinsicht auf Therapiewechsel noch viel weniger, deren Anzahl ist deutlich geringer als das, was in der Praxis wirklich gemacht wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann Frage an Herrn Vervölgyi: Okay, oder Nachfrage zu diesem ersten Teil insbesondere?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nein, das passt so, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann habe ich Frau Müller und Herrn Göbel. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Herzlichen Dank. – Ich wollte noch etwas zu der Blastenkrise anmerken, weil Sie das eben erwähnt haben, Frau Professor Sauße. Da hat der pU auch noch einmal Daten über den gesamten Beobachtungszeitraum nachgereicht. Vielleicht können Sie dazu auch noch etwas sagen. Das hatten wir beim ersten Beschluss noch als nicht bewertbar eingestuft, aber das ist ja nun weiß Gott ein relevanter Endpunkt, wie ich Ihren Ausführungen eben entnommen habe.

Aber eigentlich betrifft meine Frage jetzt, weil wir darüber diskutiert haben, Folgendes: Insbesondere Sie, Herr Professor Hochhaus, haben auf die Resistenzentwicklungen hingewiesen, auf die Bedeutung einer raschen tiefen molekularen Remission in dieser Hinsicht, und haben das auch sehr plausibel mit Antibiotikatherapie verglichen. Insgesamt an die Fachgesellschaften und vielleicht auch an den pU: Sehen Sie vor diesem Hintergrund den Stellenwert von Bosutinib bei der CML eher in der Erstlinien- oder in der Zweitlinientherapie im Vergleich zu den anderen TKIs, oder kann man das derzeit überhaupt nicht sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Als Erster hatte sich Herr Schefe vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet; dann würde ich zu Herrn Professor Hochhaus gehen. – Herr Schefe, bitte.

**Herr Dr. Schefe (Pfizer):** Vielen Dank. – Ich würde gern nur noch einen Punkt von Herrn Vervölgyi aufnehmen, der die 60-Monats-Daten bezüglich der MR4 aufgegriffen hat. Da muss man natürlich bedenken, dass das die Responderraten sind und dass das nach 60 Monaten ist. Das heißt, da haben wir eine deutlich reduzierte Zahl an Patienten, die bei frühem Zeitpunkt noch eingeschlossen worden sind, die da überhaupt noch at risk waren. Außerdem haben wir natürlich auch noch deutlich technische Ausfälle, also Patienten, bei denen zum Beispiel diese Diagnostik nicht zu dem Zeitpunkt durchgeführt wurde, also klassische Follow-up-Probleme. Da sollten wir aus meiner Sicht nicht den Tail of the Curve beurteilen, sondern wirklich den Fokus darauf legen, wie viele Patienten diesen Milestone der tiefen molekularen Remission erreicht haben und wie viel Prozent von dieser Gruppe diese Remission dann auch entsprechend gehalten haben.

Bezüglich der Erstlinientherapie und der Einordnung ist es sicherlich als pharmazeutisches Unternehmen nicht zu vermeiden, dass wir da ein Bias haben. Wir sehen aber aus allen Studien, die uns bekannt sind: Wir brauchen eine potente primäre Therapie, da das Nichterreichen von klinischen Milestones mit einer schlechteren fernerer Prognose bezüglich OS, Vermeidung von akzelerierter Phase und Blastenkrise, aber auch bezüglich der Ermöglichung einer therapiefreien Remission korreliert. Aus meiner Sicht – so ist das natürlich auch in den internationalen Guidelines, die maßgeblicher sind, formuliert – ist es für einen CML-Patienten jetzt ein zentrales Therapieziel, dass er eine Chance hat, langfristig nicht TKI-therapiert werden soll. Das ist aus unserer Sicht ein ganz starkes Argument dafür, auch eine potentmöglichste TKI-Therapie am Anfang einzusetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Schefe. – Jetzt haben sich Herr Professor Hochhaus und Herr Göbel, Patientenvertretung, gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Frau Müller, ich denke, die Zweitlinien- und Drittlinientherapie steht heute hier nicht auf der Tagesordnung, aber da Sie es angesprochen haben: Selbstverständlich ist Bosutinib ein hervorragendes Medikament für die Zweitlinientherapie. Das wurde in der BEYOND-Studie, die wir kürzlich publiziert haben, noch einmal belegt. Das war ja eine Studie, die aus einer Auflage der EMA hervorging, hier mehr Daten zu zeigen. Hier ist die molekulare Remissionsrate, über die wir heute so viel gesprochen haben, auch in der

Zweitlinie sehr, sehr gut. Aber, wie gesagt, da Sie nach Entweder-oder gefragt haben, habe ich das so eingeleitet.

Ich sehe Bosutinib in beiden Phasen, sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie. Die Vorteile in der Erstlinientherapie hat Herr Scheffe gerade zusammengefasst. Ich will es noch einmal sagen: Gegenüber Imatinib besteht eine ganz klar bessere Dynamik der molekularen Remission mit Möglichkeit des Absetzens. Gegenüber anderen Medikamenten, sprich: Dasatinib und Nilotinib, ist hier die langfristige Nebenwirkungsrate und sind insbesondere die irreversiblen Nebenwirkungen zu betrachten. Also insofern, Antwort auf die Frage: nicht Entweder-oder, sondern für beide Phasen sehr gut geeignet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Gibt es dazu Anmerkungen von Herrn Wörmann oder Frau Saußele? – Nein. Ich sehe keine weiteren Anmerkungen. – Frau Müller, Frage klar beantwortet? – Dann Herr Göbel, Patientenvertretung.

**Herr Göbel:** Als CML-Patient, der selber abgesetzt hat, ist das natürlich ein Thema, das mich brennend interessiert. Umso mehr habe ich eben auch geschaut, inwieweit jetzt vom pU Informationen gegeben wurden, was speziell mit Bosutinib-Patienten beim Absetzen passiert. Das war halt auch nicht so; ich wüsste gerne dahingehend mehr darüber, weil ich nicht viel Informationen aus dem herauslesen konnte, was mir jetzt vorliegt. Und zwar ganz konkret: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sind die Milestones so wichtig, um sagen zu können, dass ich, wenn ich möglichst schnell in die tiefe Remission komme, dann eben auch möglichst schnell absetzen kann, was ja bei den CML-Patienten durchaus ein Bestreben ist.

Man kann jetzt schauen, wenn ich das ebenfalls richtig verstanden habe, dass das IRIS-Update gesagt hat, wir haben knapp 10 Prozent besseres Outcome für Patienten, die die Milestones erreicht haben, sprich: also auch ein Overall Survival, da tatsächlich MMR oder MR4 und höher mit hineinspielen. Da würde mich dann tatsächlich interessieren: Ist es so, dass ich als Patient, wenn ich mit dem Zweitgenerations-TKI möglichst schnell und intensiv hineingehe, die bestmögliche Chance habe, um im Verlauf meiner Erkrankung sicher zu sein und gleichzeitig schnell und erfolgreich absetzen zu können? Die Frage geht tatsächlich an den pU und die wissenschaftlich-klinischen Experten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Göbel. – Als Erstes hat sich Frau Dr. Herzberg vom pU gemeldet. – Bitte schön, Frau Dr. Herzberg.

**Frau Dr. Herzberg (Pfizer):** Zunächst muss man feststellen, dass das Absetzen per se nicht Gegenstand der Studie war, sodass wir uns hier auf jeden Fall auf die Endpunkte des frühen Ansprechens stützen müssen, wie Sie erwähnt haben, dass wir hier sehen, dass jeder Patient, der schnell ein tiefes Ansprechen erreicht, auch eine sehr hohe Wahrscheinlichkeit hat, das ganz tiefe Ansprechen in MR4 oder MR4.5, was die entscheidenden Kriterien sind, später zu erreichen.

Zudem kann man aus der Studie ziehen, dass wir auch ein anhaltendes Ansprechen bei den Patienten verzeichnen. Das heißt, MR4 bei Patienten über zwei Jahre war nachzuverfolgen, und hier hat sich auch ein numerischer Vorteil für das Bosutinib ergeben. Beim Ansprechen MR4.5 war es aus technischen Gründen ein bisschen schwieriger, weil wir da teils auf Patientenebene nicht die benötigte Menge an Kontrollgenen in der Analyse hatten. Aber was wir auf jeden Fall feststellen können, ist der numerische Vorteil über zwei Jahre hinweg, dass Patienten eben die MR4 halten konnten. Das ist ein wichtiger Baustein, um auch dieses Kriterium, das Absetzen bei Patienten, überhaupt in Erwägung zu ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Professor Saußele, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Saußele (DGHO):** Ich würde auf Herrn Göbels Frage bezüglich der Ansprechrate am Anfang und der Wahrscheinlichkeit, später abzusetzen, eingehen. Da gibt es allerdings retrospektiv erhobene Daten, die zeigen, dass Patienten, die am Anfang sehr schnell abgefallen

sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, später eine TFR zu erreichen; sie sind bisher aus Australien kreierte worden. Es gibt Daten, die dafür sprechen. Leider konnten wir es bisher aus den Daten nicht reproduzieren, weil die molekularen Daten aus den bisherigen Absetzstudien einfach nicht hergegeben haben, dass wir diese Berechnung auch machen können. Deshalb gibt es das nicht. Leider muss man sagen, dass wir keine prospektiven Daten dazu haben; aber die werden kommen.

Meines Erachtens ist wichtig, dass auf jeden Fall zu einem gewissen Zeitpunkt, also beispielsweise nach fünf Jahren CML-Therapie, es mit den second-generation TKI deutlich mehr Patienten schaffen, die Absetzkriterien zu erfüllen. Das ist Tatsache. Mehr kann man, glaube ich, dazu leider noch nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Sauße. – Herr Hochhaus noch mal.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Herr Göbel, ich denke, Sie kennen die Daten, aber ich fasse sie noch mal zusammen. Die Ergebnisse von Patienten, die absetzen und die gleichen Eingangsvoraussetzungen haben, das heißt, gleiche Dauer der Therapie und gleiche Response Level, sind mit unterschiedlichen Medikamenten ähnlich. Das heißt, meistens Erfolg zwischen 45 und 50 Prozent auf lange Sicht. Aber die Eingangskohorte, die absetzen kann, das heißt, die die tiefe molekulare Remission erfüllt, ist mit den Zweitgenerationsinhibitoren inklusive Bosutinib deutlich größer als unter Imatinib. Das heißt, unterm Strich, wenn Sie dies beides multiplizieren – Eingangskohorte größer, 50 Prozent Erfolgsrate –, kommt man auf eine deutlich höhere Erfolgsrate des Absetzens mit den Zweitgenerationsinhibitoren gegenüber Imatinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Hochhaus. – Herr Göbel, Frage beantwortet?

**Herr Göbel:** Diese Frage ist beantwortet. Ich frage gleich noch etwas zur MMR, also zu unseren wunderbaren Surrogatparametern. Aber es wollte noch jemand anders fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich habe niemanden mehr auf meinem Zettel. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Ich hatte mich, glaube ich, jedenfalls noch gemeldet und hätte auch noch eine Frage, aber Herr Göbel kann gerne zuerst fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann machen wir es doch ganz einfach. Frau Holtkamp hat noch eine Nachfrage an Frau Sauße, dann würde ich Herrn Göbel nehmen, dann Sie, Herr Blindzellner. – Okay. – Frau Holtkamp, bitte.

**Frau Dr. Holtkamp:** ... (akustisch unverständlich) prospektive Daten zu erwarten sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, können Sie ein bisschen lauter stellen? Ich höre Sie nur ganz, ganz leise.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ist es so besser?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Frau Dr. Holtkamp:** Meine Nachfrage an Frau Sauße geht dahin: Sie erwähnten, dass mit prospektiven Daten zu rechnen ist: Wann in etwa wäre das denn?

**Frau Prof. Dr. Sauße (DGHO):** Darauf kann wahrscheinlich Herr Professor Hochhaus besser antworten. Also, diese prospektiven Daten, wie relevant ein schneller Abfall der BCR oder das Erreichen der molekularen Remissionswerte für eine TFR ist, wird die CML-V-Studie kreieren können, die ja prospektiv die Spanne vom Diagnosezeitpunkt bis zur TFR in der Studie beinhaltet. Bisher haben ja die Studien immer erst zu dem Zeitpunkt angefangen und nur die Patienten beinhaltet, die absetzen können. Von denen, die diesen Punkt überhaupt erreichen, gibt es retrospektive Daten und Analysen. Aber Daten wirklich vom Diagnosezeitpunkt – wie viel kommen überhaupt in eine TFR-Situation, wie viel können erfolgreich absetzen? – wird es hauptsächlich aus der CML-V geben. Es laufen noch zwei, drei andere Studien, eine aus Italien.

Da weiß ich jetzt gerade nicht, wie die rekrutiert. Aber viel mehr Frontline-Studien, die ein TFR-Konzept mit beinhalten, gibt es gerade nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wissen Sie da ein bisschen mehr, Herr Hochhaus?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Ja, da ich die Studie leite, schon. – Wir haben, als diese ganzen Absetzgedanken aufkamen, 2012 die von Frau Saußele eben erwähnte CML-V-Studie begonnen. Naturgemäß braucht man doch eine gewisse Zeit, um bis zum Absetzen zu gelangen und dann noch das erfolgreiche Absetzen nachzuweisen. Wir sind jetzt soweit, wir werden die Studie im nächsten Jahr auswerten, und tatsächlich ist die Dynamik am Beginn Teil des Konzeptes bis hin zur Möglichkeit, Immuntherapien einzusetzen usw., um das Absetzen zu stabilisieren. Aber das sind keine heute für diese Diskussion relevanten Punkte. Aber auf alle Fälle ist das eine der ersten Studien weltweit, die diesen Gedanken, wirklich prospektiv alle molekularen Daten zu erfassen, um das Ganze mit einem erfolgreichen Absetzen zu korrelieren, erfasst hat. Das braucht einfach diese acht Jahre, über die ich jetzt geredet habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Scheffe von Pfizer, noch ergänzend dazu?

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Ich möchte nur kurz ergänzen, um hier keine Missverständnisse aufkommen zu lassen: In der pivotalen Studie BFORE werden diese Daten nicht mehr erhoben. A priori war ein Absetzen der TKI-Therapie in der BFORE-Studie nicht vorgesehen, weil das zur Auflage der Studie nicht klinischer Standard war, und ein Absetzen im Studienverlauf ist auch nicht vorgesehen gewesen. Das Follow-up ist diesbezüglich auch abgeschlossen, sodass wir aus den vorliegenden Daten extrapolieren können, wer gemäß zum Beispiel ELN-Guidelines hätte abgesetzt werden können. Aber die entsprechenden Follow-up-Daten wird es aus der Studie nicht geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Darf ich kurz ergänzen, weil das gerade passt? – Die Studien für die beiden anderen Zweitgenerationsinhibitoren, die die gleichen Ergebnisse haben sollten, nämlich ENESTnd und DASISION, hatten ebenfalls kein Absetzkonzept im Studienkonzept. Hier ging es ganz klar um Dynamik des Responses und die Level.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diesen Hinweis. – Frau Holtkamp, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Holtkamp:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. –Jetzt habe ich jetzt Herrn Göbel und dann Herrn Blindzellner. Anschließend müssten wir langsam zu einem Fazit kommen. – Herr Göbel.

**Herr Göbel:** Gut, dann versuche ich mich noch mal kurz zu fassen. Wir hatten ja bei der 2018er-Diskussion schon lange über den Surrogatparameter MMR respektive MR4, MR4.5 diskutiert. Es gab immer wieder das Hin und Her, dass es nicht bewiesen wurde. Das ist auch von Herrn Vervölgyi heute schon angesprochen worden. Nun habe ich aber herausgehört, dass wir nicht nur die von Herrn Hochhaus angesprochene IRIS-Update-Thematik mit den 100 vs. 90,5 Prozent Overall Survival haben, sondern auch die von Frau Saußele angesprochene Auswertung aus der CML-Studiengruppe. Damit müssten wir doch langsam mal soweit sein. Ich bin selber als Teilnehmer der IRIS-Studie mit der MMR groß geworden. Ich kann berichten, dass das fast alle Patienten für sich als relevant erachten. Mich würde von den Expertinnen und Experten interessieren: Welche Schlussfolgerung ziehen Sie aus diesen ganzen Ergebnissen, und welche Informationen braucht es Ihrer Meinung nach noch, um validieren zu können, dass MMR respektive MR4 und höher eine relevante Aussagekraft weit über den Surrogatparameter hinaus hat? – Danke.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Göbel. – Wer möchte dazu? Herr Hochhaus oder Herr Wörmann? – Fangen wir diesmal bei Herrn Wörmann an.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde die Frage breiter fassen wollen. Das, was wir hier machen, ist ähnlich der Diskussion über MRD. Da haben wir uns seitens der Fachgesellschaften einmal relativ klar positioniert. Es ist für uns nicht interessant, einfach nur einen Laborparameter zu bestimmen – konkret, wir behandeln keine Laborwerte, sondern Patienten –, sondern wir bestimmen dann Laborparameter – PET hätte eine ganz ähnliche Diskussion –, wenn es prädiktiv für das weitere Vorgehen ist und es Daten dafür gibt, das zu tun. Das ist die Fachgesellschaftsmeinung.

Ganz konkret hier im Rahmen dieses Verfahrens haben wir das bei der akuten lymphatischen Leukämie mit Blinatumumab intensiv diskutiert, weil sich gezeigt hatte, dass das Wiederauftreten von MRD der Zeitpunkt ist, zu dem man mit Blinatumumab einsteigt und dann die Prognose- und die Überlebenszeit verbessert. Unabhängig von diesem Gremium hier machen wir das bei der akuten Promyelo-Leukämie: Wenn ein Patient wieder positiv wird, dann transplantiert man. Hier ist es genau umgekehrt. Hier ist das für uns deswegen jetzt ein relevanter Parameter geworden, weil wir entscheiden, nicht mehr zu behandeln. Also ist es prädiktiv für das, was wir tun. Deswegen sind wir der Meinung: Das ist ein notwendiger Parameter, der bestimmt werden muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen? Herr Hochhaus oder Frau Saußele? – Herr Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Gern kann ich ergänzen, weil es zusätzlich nicht nur um die Absolutwerte geht, sondern auch um die Dynamik. Ich denke, das haben wir ausführlich diskutiert. Je früher die MMR erreicht wird, desto sicherer ist der Patient bezüglich Akzeleration und Blastenkrise; das habe ich vorhin erläutert. Insofern ist das ein sehr eng an die Biologie der Erkrankung gebundener Parameter. Insofern ist für mich nicht nur der 60-Monats-Wert relevant, sondern eben auch der 12- und 18-Monats-Wert, prädiktiv für spätere tiefe Remission, wie Herr Wörmann eben sagte, aber eben auch ein Parameter, der eine Therapieänderung anzeigt, wenn er nicht erfüllt ist, weil sonst die Akzeleration droht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hochhaus. – Frau Saußele, okay?

**Frau Prof. Dr. Saußele (DGHO):** Ich habe eigentlich nichts dazu zu erwähnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Somit wären wir jetzt bei Herrn Blindzellner und dann noch mal bei Frau Holtkamp. Anschließend müsste ich die Rednerliste schließen.

**Herr Blindzellner:** Ich muss zugeben, ich habe die Diskussion gerade nicht so richtig verstanden. Die Diskussion ging ja dahin, dass ein frühes Ansprechen als prädiktiv für ein späteres tiefes Ansprechen gewertet werden sollte; das war am Ende dieselbe Diskussion, die wir 2018 auch schon geführt haben. Jetzt haben wir aber die Daten im Dossier zum späteren tiefen Ansprechen, und zwar die MR4- und MR4.5-Raten zu Monat 60. Sie zeigen alle genauso wie das MMR zu Monat 60 keinen statistisch signifikanten Unterschied für Bosutinib. Beim MMR sieht man das, man sieht das auch bei den anderen Endpunkten. Der Vorteil, der zu Anfang bestanden hat, verschwindet mit der Zeit. Zu Beginn gibt es tatsächlich eine höhere Rate an MMR, MR4, und das geht mit der Zeit unter Bosutinib verloren.

Herr Scheffe hatte dazu vorhin schon ausgeführt, dass er gegen die Auswertung zu Monat 60 methodische Bedenken hat. Die finde ich jetzt zunächst einmal nicht im Dossier, wo ich das erwartet hätte, wenn die Daten dargestellt werden. Ich kann sie auch, ehrlich gesagt, nicht ganz nachvollziehen. Die Power ist ja für diese Auswertung grundsätzlich am größten, weil wir die höchsten Ereigniszahlen haben, und auch konkurrierende Ereignisse, auf die Sie vorhin eingegangen sind, Herr Scheffe, haben Sie in Ihrem Modell berücksichtigt. Vielleicht können Sie also noch einmal kurz ausführen, wie Sie es sich erklären, dass der Vorteil am Ende verschwindet, und wie Sie das auch mit der Aussage in Einklang bringen, dass das MMR, also das

frühe MMR, eigentlich prädiktiv für die späten tiefen Ansprechensendpunkte sein soll, es aber anscheinend in dieser Studie nicht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Auf diese Frage haben sich Herr Scheffe und Herr Kullack gemeldet. – Bitte schön, Herr Dr. Scheffe.

**Herr Dr. Scheffe (Pfizer):** Vielen Dank auch für die Nachfrage; das habe ich dann offensichtlich nicht deutlich genug dargestellt. Das, was wir sehen und haben und aus meiner Sicht am aussagekräftigsten ist, sind die Kaplan-Meier-Kurven, die die kumulative Inzidenz der jeweiligen Remission zeigen. Da sehen wir klar, egal ob wir MMR, MR4, MR4.5 betrachten: Diese Remissionen werden früher in der Bosutinib-Gruppe in der BFORE-Studie erreicht, und die Kurven divergieren konstant. Die kumulative Inzidenz der MR4 nach 60 Monaten ist weiterhin 10 Prozent divergent, wenn wir uns da kumulative Inzidenzen anschauen.

Ihre Kritik an der Darstellung nehmen wir auf jeden Fall mit; das hätten wir besser erklären müssen.

Warum ist es nun so, dass die MR4 nach 60 Monaten diese Differenz gar nicht mehr so klar darstellt? Wir haben als Referenzbezugsgröße alle Patienten, die jeweils diese entsprechende molekulare Remission erreicht haben, und dann messen wir nach 60 Monaten und stellen das dann als Prozentsatz von dieser Population dar. Wir haben aber dann de facto Patienten, die diese Messung nicht erhalten haben, entweder, weil sie nicht mehr at risk waren, oder weil tatsächlich auch die technische Testung nicht durchgeführt wurde. Es ist ja klassisch ganz am Ende des Follow-ups von solchen Studien ein Problem, dass man hier Patienten verliert bzw. diese Diagnostiken nicht mehr vorliegen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Kullack und dann Herr Professor Hochhaus. – Herr Kullack, bitte.

**Herr Kullack (Pfizer):** Ich wollte noch einmal auf den Punkt mit den konkurrierenden Risiken eingehen. Die konkurrierenden Risiken wurden bei den Analysen für die Zeit bis zum MMR genutzt. Für die Analysen nach Monat 60 wurden keine konkurrierenden Risiken berechnet, weil das eine andere Art von Analyse ist. Das ist zudem keine Time-to-Event-Analyse mehr, sodass die da nicht berücksichtigt werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** In den Kohorten, die wir in Studien behandeln, sind die meisten Patienten heute von niedrigem Risiko. Diese Patienten profitieren vom Zweitgenerationsinhibitor vor allen Dingen bezüglich der Absetzmöglichkeiten, weniger bezüglich des Schutzes vor Akzeleration und Blastenkrise, weil sie naturgemäß wenig Ereignisse haben. Wenn man sich jetzt die MMR-Daten für die drei Risikostrata anguckt, dann hat Bosutinib in der Hochrisikogruppe 70 Prozent MMR gegen 51 Prozent bei Imatinib, also einen massiven Unterschied. Das heißt, Bosutinib schützt vor allen Dingen durch diese rasche Remission die höheren Risiken vor der weiteren Akzeleration. Ich denke, das ist ganz besonders wichtig. Da die Niedrigrisikopatienten die häufigste Gruppe sind, ist eben insgesamt zu diesem Zeitpunkt kein Unterschied zu sehen.

Ich würde sagen, es wäre schlimm und ein massiver ethischer Fehler in solch einer Studie, wenn man zum 60-Monats-Zeitpunkt diesen Unterschied der MMR noch hätte. Dann hätte man nämlich im Management der Patienten etwas falsch gemacht, weil wir ja die MMR-Raten verbessern wollen und insofern diejenigen, die es nicht erreicht haben, umsetzen. Damit sind sie natürlich nicht mehr im Endpunkt kumulative MMR enthalten, weil sie ja vorher umgesetzt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hochhaus. – Herr Blindzellner.

**Herr Blindzellner:** Ich habe eine Nachfrage dazu an den pU. Aber in den MMR – ich beziehe mich jetzt auf die MMR-Raten, Monat 60, Seite 118, Modul 4 – sind ja Patienten, die die

Therapie mit Imatinib im Vergleichsarm abgebrochen haben. Sie gehen ja nicht als Ereignis ein, auch wenn sie später unter Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib in der Zweitlinie dann doch eine MMR erreichen sollten, sondern sie werden ja als Nichtereignis gewertet. Oder gehe ich da falsch in der Annahme?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer sagt etwas dazu? – Herr Kullack.

**Herr Kullack (Pfizer):** Genau, sie gehen nicht als Ereignis ein. Sie müssen sich das so vorstellen: Diese Abbruchraten der Studie – das sind ja zwei unterschiedliche Abbruchraten – haben zum einen die Therapieversager und zum anderen diejenigen, die aufgrund eines UEs abgebrochen haben. Die Therapieversager sind natürlich diejenigen, die das Medikament wechseln würden. Hinsichtlich derjenigen, die aufgrund eines UEs abbrechen, hat man am Anfang der Diskussion gehört, dass sie nicht unbedingt in der Realität diejenigen sind, die wechseln, sondern das hängt ja ein bisschen von der Arztentscheidung ab. Da ist es so: Auch wenn sie MMR erreicht haben, kann es halt sein, wenn die Nebenwirkungen zu schwerwiegend sind, dass sie wechseln; aber es kann ja auch sein, dass sie sich mit der Zeit legen und die Patienten dann dableiben. Dadurch, dass es aber in der Studie klar definiert war, wann abgebrochen werden muss oder wann denn der Patient wechseln musste, können die Daten dann nicht mehr ganz widerspiegeln, wie es vielleicht in der Realität wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller noch mal dazu? Dann kann Herr Blindzellner noch mal fragen. Also, ich habe es jetzt nicht verstanden, aber egal. Frau Müller noch mal Nachfrage, und dann habe ich noch Frau Holtkamp. Wir müssen ein bisschen auf die Tube drücken, weil die nächste Anhörung schon wartet. – Bitte, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Nur ganz kurz zu der Entscheidung, welchen TKI man in der Erstlinie nimmt. Herr Professor Hochhaus hat vorhin schon danach gefragt, ob Erstlinie oder Zweitlinie. Jetzt haben Sie auf das höhere Risiko hingewiesen, wo Sie den Benefit aufgrund des höheren MMR besonders groß sehen. Wonach gehen Sie vor? Gehen Sie in der Praxis dann wegen des höheren MMR vor? Wird das Risiko dann nach dem Sokal-Risiko-Score bewertet? Also, wie läuft das in der Praxis ab?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ja, bitte schön, Herr Professor Hochhaus.

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Meine Praxis ist ganz einfach. Da ich alle meine Patienten in klinische Studien einschließe und alle klinischen Studien mit Zweit- oder sogar höheren Inhibitorstadien laufen, setze ich die alle ein. Aber ich setze sie deshalb ein und nicht Imatinib, weil ich zwei Dinge im Auge habe. Das eine ist, das Risiko zu mindern, durch die Dynamik Akzelerationen und Blastenkrise zu bekommen, wie besprochen, und das Zweite haben wir auch besprochen: Das ist nicht die MMR, sondern es ist die tiefe Remission, die bei dem Zweitgenerationsinhibitor auch zu dem Zeitpunkt, da man absetzen kann, nämlich drei bis vier Jahre nach Therapiebeginn, relevant häufiger sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, Ihre Frage war beantwortet. Sie haben den Daumen hoch gemacht. – Herr Blindzellner, Sie grübeln noch?

**Herr Blindzellner:** Ich glaube, ich habe es immer noch nicht ganz verstanden. Herr Kullack, vielleicht noch eine Nachfrage dazu: Sie haben Patienten, die wegen Nebenwirkungen abgebrochen sind, auch nicht als Ereignis gewertet in der MR- oder MMR-Analyse, oder haben Sie sie weiter beobachtet, unabhängig davon, was sie bekommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schmitter meldet sich dazu.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Ich glaube, hier sind zwei Sachen durcheinandergelassen. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Blindzellner, ging Ihre Frage darauf hinaus, ob zu MMR 60 auch Ereignisse, die unter Dasatinib und Nilotinib aufgetreten sind, berücksichtigt wurden. – Nein, wurden sie nicht. – Passt das jetzt – Sie nicken –, oder ist noch etwas offen?

**Herr Blindzellner:** Ja, das heißt dann am Ende: Sie haben zu MR4 und 4.5 zu Monat 60 nur ausgewertet, wie viele Patienten unter dem ursprünglich bestimmten TKI dieses bekommen haben.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Holtkamp, letzte Frage.

**Frau Dr. Holtkamp:** Ich habe dieselbe Frage wie Frau Müller. Vielleicht nur noch mal eine Nachfrage dazu, Herr Professor Hochhaus. Sie würden den Sokal-Score tatsächlich nicht als Kriterium für die Therapieentscheidung heranziehen, oder wäre das nicht in bestimmten Fällen doch denkbar?

**Herr Prof. Dr. Hochhaus (DGHO):** Das ist dann denkbar, wenn man diesen ersten Schritt, den ich eben erläutert habe, nicht macht; sondern wenn die Dynamik des Responses egal ist und man Patienten mit höherem Sokal-Score vor Akzeleration schützen will, dann sind die Zweitgenerationsinhibitoren für den hohen Sokal-Index geeignet. Wenn man aber sowieso alle behandelt, dann ist das kein Stratifikationsmomentum mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Holtkamp, okay?

**Frau Holtkamp:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – So, dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön, Sie haben wieder das Wort, Frau Schmitter.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Danke. – Vielen Dank an alle für die Diskussion, die wir heute führen konnten. Das Ziel der CML-Therapie ist eine normale Lebenserwartung für die Patienten bei guter Lebensqualität und ohne eine lebenslange Behandlung. Die Behandlung mit Bosutinib führt zu spezifischen und gut bekannten unerwünschten Ereignissen, die alle, wie wir heute noch einmal gehört haben, oder überwiegend reversibel sind. Gleichzeitig bleibt bei den Patienten die Lebensqualität erhalten. Bosutinib zeigt im Vergleich zu Imatinib beim zentralen molekularen Ansprechen einen Vorteil, sodass insgesamt ein Hinweis für einen geringen Zusatznutzen besteht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an die Kliniker und an den pharmazeutischen Unternehmer, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich sage auf Wiedersehen an diejenigen, die uns nicht weiter begleiten.

Schluss der Anhörung: 13:17 Uhr