



IQWiG-Berichte – Nr. 1195

**Bosutinib
(chronische myeloische
Leukämie) –**

**Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V
(Ablauf Befristung)**

Dossierbewertung

Auftrag: A21-79
Version: 1.0
Stand: 30.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

01.06.2021

Interne Auftragsnummer

A21-79

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum, Bonn

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Marc Schulte
- Susanne Ein Waldt
- Moritz Felsch
- Tatjana Hermanns
- Simone Johner
- Christopher Kunigkeit
- Katrin Nink
- Annette Pusch-Klein

Schlagwörter

Bosutinib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung, NCT02130557

Keywords

Bosutinib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment, NCT02130557

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	10
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	20
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	20
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	22
2.4.3 Ergebnisse	23
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	28
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	29
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	30
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	34
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	36
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	36
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	36
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	36
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	36
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	39
3.2.1 Behandlungsdauer	39
3.2.2 Verbrauch	40

3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	40
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	40
3.2.6	Versorgungsanteile.....	40
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	41
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	41
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	41
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	42
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	43
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	44
5	Literatur	47
Anhang A Suchstrategien.....		51
Anhang B Kaplan-Meier-Kurven		52
B.1	Mortalität.....	52
B.2	Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	53
B.3	Nebenwirkungen	55
B.4	Subgruppenanalysen.....	68
Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen		69
Anhang D Weitere Ergebnisse zur EQ-5D VAS		77
Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		80

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib	4
Tabelle 3: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	8
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib	9
Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	10
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	11
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	12
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	14
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	15
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	16
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 Patientin und Patient in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (Studie BFORE)	18
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	19
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	21
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	22
Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	24
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	29
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib	31
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib	34
Tabelle 19: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	35
Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	37
Tabelle 21: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	41
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	42
Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	43
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	70

Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	73
Tabelle 26: Häufige schwere UEs (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	74
Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	75
Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidität – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	77

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	52
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	53
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum FACT-Leu-Gesamtscore aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	54
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten SUE aus der Studie BFORE (mITT-Population, unter Ausschluss von Progressionsereignissen).....	55
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie BFORE (mITT-Population, unter Ausschluss von Progressionsereignissen).....	56
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum Abbruch wegen UEs aus der Studie BFORE (mITT-Population, unter Ausschluss von Progressionsereignissen).....	57
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Augenerkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	58
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	59
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE des PT Ödem, peripher aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	60
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	61
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	62
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Neutropenie aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	63
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Thrombozytopenie aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	64
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Herzerkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	65
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Diarrhö aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	66
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der CMQ Beeinträchtigung der Leberfunktion aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	67
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	68
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte) aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	78

Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) aus der Studie BFORE (mITT-Population) 79

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
BK	Blastenkrise
CML	chronische myeloische Leukämie
CMQ	Customized MedDRA Queries
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen
ESMO	European-Society-for-Medical-Oncology
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mITT	modifizierte ITT
MMR	Major molecular Response (gutes molekulares Ansprechen)
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrums für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 18.05.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 22.11.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2021 aus [1]. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Bosutinib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Bosutinib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 22.11.2018 [2] fand die Befristung ihren Grund darin, dass die für die Bewertung aus der Studie BFORE zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben noch nicht als abschließend bewertbar eingestuft wurden. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten aus der Studie BFORE vorgelegt werden.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild/ Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche

Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [3]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [4])
Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.06.2021 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 18.05.2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 22.11.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2021 aus. Gemäß den Tragenden Gründen des Beschlusses vom 22.11.2018 fand die Befristung ihren Grund darin, dass die für die Bewertung aus der Studie BFORE zur Verfügung stehenden Daten zum Gesamtüberleben aufgrund einer geringen Anzahl an Ereignissen zum Zeitpunkt des herangezogenen Datenschnitts vom 12.07.2017 wenig aussagekräftig waren. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollten im Dossier die finalen Studienergebnisse zu allen Endpunkten, aus der derzeit laufenden Studie BFORE vorgelegt werden.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Imatinib.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

In die Nutzenbewertung wird die Studie BFORE eingeschlossen. Die Studie BFORE ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Bosutinib vs. Imatinib bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.

In der Studie wurden insgesamt 536 Patientinnen und Patienten (268 pro Behandlungsarm) randomisiert. Davon konnte bei 487 Patientinnen und Patienten (246 im Bosutinib- und 241 im Imatinib-Arm) das Philadelphia-Chromosom nachgewiesen werden. Diese Patientinnen und Patienten stellen die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Die Studienbehandlung erfolgte in beiden Studienarmen zulassungskonform. Die Behandlung sollte bei Therapieversagen oder beim Auftreten inakzeptabler Toxizität, sowie bei Rücknahme der Einwilligungserklärung oder der Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüfarztes beendet werden. Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie BFORE als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig und für die übrigen Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität – Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Übergang in die Blastenkrise

Für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu)

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels der FACT-Leu, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – schwere UEs

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für beide Altersgruppen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs zum Vorteil von Bosutinib

Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bosutinib. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt, liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diese

Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs zum Nachteil von Bosutinib

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Diarrhö (PT, schwere UEs), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs) und Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Aufgrund der Größe der Effekte, welche sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigen, liegt für diese Endpunkte jeweils eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt der Vergleich von Bosutinib mit Imatinib positive und negative Effekte ausschließlich für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Auf der Ebene der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UE ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, dessen Ausmaß abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten gering bzw. erheblich ist. Auf der Ebene der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Weitere Nachteile unterschiedlichen Ausmaßes zeigen sich in einer Reihe von spezifischen UEs.

Den Nachteilen stehen sowohl auf Ebene der schwerwiegenden / schweren als auch der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen Vorteile in einzelnen spezifischen UEs gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib. Dies entspricht dem Ergebnis der Erstbewertung.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib.

Tabelle 3: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. In die Studie BFORE wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Imatinib.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bosutinib (Stand zum 18.03.2021)
- bibliografische Recherche zu Bosutinib (letzte Suche am 18.03.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Bosutinib (letzte Suche am 18.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Bosutinib (letzte Suche am 18.03.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Bosutinib (letzte Suche am 08.06.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool– RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
Studie BFORE ^d (AV001, B1871053)	ja	ja	nein	ja [5,6]	ja [7-9]	ja [10-12]
a. Studie, für die der pU Sponsor war. b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse. c. sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA und weitere öffentlich verfügbare Quellen d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie BFORE wurde bereits in der vorangegangenen Nutzenbewertung von Bosutinib [12] vorgelegt und bewertet [2]. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den finalen Studienergebnissen der Studie BFORE.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Studien- design	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BFORE	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter ^b chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase	Bosutinib (N = 268) Imatinib (N = 268) Davon relevante Teilpopulation mit Philadelphia Chromosom: Bosutinib (n = 246) Imatinib (n = 241)	Screening: bis 28 Tage Behandlung: ▪ Behandlungsphase: bis Woche 48 ▪ Extensionsphase ^c : bis zum Ende des 5. Jahres nach Randomisierung Beobachtung ^d : ▪ bis 28 Tage nach der letzten Dosis randomisierter Studienmedikation ▪ falls Abbruch der Behandlung, telefonisch bis zu 5 Jahre nach Randomisierung	146 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Polen, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2014–04/2020	primär: gutes molekulares Ansprechen (MMR) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Die Diagnose durfte beim Studieneinschluss ≤ 6 Monate zurückliegen.</p> <p>c. In der Extensionsphase wurde die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation fortgesetzt.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>MMR: Major Molecular Response, n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitbehandlung
BFORE	<p>Bosutinib oral, 400 mg/Tag, empfohlene Einnahme am Morgen mit einer Mahlzeit und 200 ml Wasser</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosiserhöhungen waren bei ungenügendem Ansprechen oder Verlust eines bereits erreichten Ansprechens, Dosisverringerungen beim Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt. 	<p>Imatinib oral, 400 mg/Tag, empfohlene Einnahme am Morgen mit einer Mahlzeit und 200 ml Wasser</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosiserhöhungen waren bei ungenügendem Ansprechen oder Verlust eines bereits erreichten Ansprechens, Dosisverringerungen beim Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt. 	<p>Vorbereitung Hydroxyharnstoff und / oder Anagrelid (≤ 6 Monate vor Studienbeginn bis 21 Tage nach Studieneinschluss)</p> <p>erlaubte Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung gastrointestinaler Symptome (z. B. Diarrhö) ▪ Wachstumsfaktoren bei Neutropenie ▪ systemische Steroide gegen UEs (≤ 10 Tage und ≤ 60 mg/Tag) ▪ inhalative und topische Steroide <p>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemo-, Strahlen- oder Immun- oder andere Krebstherapie ▪ andere Prüfpräparate ▪ QT-Intervall-verlängernde Wirkstoffe ▪ Antikoagulantien mit Warfarin oder verwandten oralen Wirkstoffen ▪ Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren ▪ Radiotherapie oder größere chirurgische Eingriffe ≤ 14 Tage vor Studienbeginn
<p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Studiendesign und relevante Teilpopulation

Die Studie BFORE ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Bosutinib vs. Imatinib. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer neu diagnostizierten CML in der chronischen Phase, wobei „neu diagnostiziert“ als „innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss“ definiert war. Die Patientinnen und Patienten durften außer einer Behandlung mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid keine vorherige Behandlung der CML erhalten haben.

In der Studie wurden insgesamt 536 Patientinnen und Patienten (268 pro Behandlungsarm) stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region randomisiert. Diese Population bildet die Intention-to-treat (ITT)-Population.

Das Vorliegen des Philadelphia-Chromosoms wurde nach der Randomisierung bestimmt. Von den Patientinnen und Patienten der ITT-Population waren insgesamt 487 Patienten und Patientinnen (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) Philadelphia-Chromosom positiv. Diese Patientinnen und Patienten stellen die vom pU als modifizierte ITT (mITT) bezeichnete Population dar. Die mITT-Population ist die relevante Teilpopulation für die

vorliegende Nutzenbewertung. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben im Folgenden auf die mITT-Population.

Die Studienbehandlung erfolgte jeweils nach den in Tabelle 7 beschriebenen Schemata und entspricht den Vorgaben der Fachinformationen für Bosutinib [13] und Imatinib [14] in der vorliegenden Indikation. Die Behandlung sollte bei Therapieversagen oder beim Auftreten inakzeptabler Toxizität, sowie bei Rücknahme der Einwilligungserklärung oder der Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes beendet werden.

Primärer Endpunkt war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Datenschnitte

Die 1. Visite der Studie BFORE fand am 15.07.2014 statt, und es gibt insgesamt 7 Datenschnitte:

- 1. Datenschnitt: 14.01.2016 (präspezifizierte Interimsanalyse des MMR-Status)
- 2. Datenschnitt: 27.04.2016 (präspezifizierte Interimsanalyse des MMR-Status)
- 3. Datenschnitt: 11.08.2016 (präspezifizierte Interimsanalyse des MMR-Status)
- 4. Datenschnitt: 12.04.2017 (präspezifizierte Interimsanalyse des MMR-Status)
- 5. Datenschnitt: 12.07.2017 (Post-hoc-Analyse auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur [EMA])
- 6. Datenschnitt: 11.06.2018 (Analyse nach einer Beobachtungszeit von ≥ 36 Monaten)
- 7. Datenschnitt: 12.06.2020: (finale Analyse zum Studienende nach einer Beobachtungszeit von ≥ 60 Monaten)

Der finale Datenschnitt bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
BFORE	
Mortalität	
Gesamtmortalität	bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung
Morbidität	
Gesundheitszustand	bis 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
Übergang in Blastenkrise	bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation ^a
a. SUEs über welche der der Prüfarzt nach dem aktiven Meldezeitraum informiert wurde mussten unabhängig von der genannten Beobachtungsdauer gemeldet werden.	
RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität (ausgenommen der Übergang in die Blastenkrise), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich bis zu 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Charakteristikum Kategorie	Bosutinib N ^a = 246	Imatinib N ^a = 241
BFORE		
Alter [Jahre], MW (SD)	51 (16)	51 (14)
Geschlecht [w / m], %	42 / 58	44 / 56
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Tage], Median [Min; Max]	23 [4; 183]	25 [1; 183]
Geografische Region, n (%)		
USA, Kanada und Westeuropa	137 (56)	135 (56)
Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika	74 (30)	73 (30)
übrige Regionen	35 (14)	33 (14)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	174 (71)	171 (71)
1	72 (29)	70 (29)
Sokal Score, n (%)		
> 1,2 (hohes Risiko)	51 (21)	51 (21)
≥ 0,8 bis ≤ 1,2 (mittleres Risiko)	101 (41)	95 (39)
< 0,8 (geringes Risiko)	94 (38)	95 (39)
Extramedulläre Erkrankung, n (%)		
ja	10 (4)	7 (3)
nein	235 (96)	231 (96)
fehlend	1 (0)	3 (1)
Therapieabbruch ^b , n (%)	98 (40)	96 (40)
Studienabbruch, n (%)	k. A	k. A
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten aus der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Der Therapieabbruch erfolgte im Bosutinib-Arm mehrheitlich aufgrund von UEs (25 %) und Therapieversagen (5 %) während im Imatinib-Arm der Therapieabbruch mehrheitlich aufgrund von Therapieversagen (15 %) und UEs (14 %) erfolgte. k. A.: keine Angabe; MW: Mittelwert; m: männlich; Max.: Maximum; Min.: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten mit Philadelphia Chromosom, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die relevante Teilpopulation (mITT-Population) umfasst mit 487 Patientinnen und Patienten etwa 91 % der ITT-Population. Die Patientencharakteristika der beiden Behandlungsarme sind weitgehend ausgeglichen.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 51 Jahre alt. Der Männeranteil (ca. 57 %) war in beiden Behandlungsarmen etwas höher als der Frauenanteil (ca. 43 %). Beim Studieneinschluss betrug die Krankheitsdauer im Median 23 beziehungsweise 25 Tage. In der Studie BFORE hatte die Mehrheit (71 %) der Patientinnen und Patienten einen Eastern

Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0. Etwa 20 % der Patientinnen und Patienten hatte zu Studienbeginn einen Sokal-Score mit hohem Risiko.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, ist mit jeweils 40 % im Bosutinib-Arm und im Imatinib-Arm zwar vergleichbar, es liegen jedoch deutliche Unterschiede in den Abbruchgründen vor. Der Unterschied Bosutinib vs. Imatinib war besonders deutlich für die Therapieabbrüche wegen UE mit 25,2 % vs. 13,8 % der Patientinnen und Patienten und für die Therapieabbrüche wegen Therapieversagen oder Krankheitsprogression mit 5,3 % vs. 15,4 % der Patientinnen und Patienten. Für die Studienabbrüche liegen keine Angaben vor.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere / mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere / mediane Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
BFORE		
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	239,6 [1; 256]	239,3 [3; 245]
Mittelwert (SD)	174,8 (91,3)	169,1 (94,4)
Beobachtungsdauer [Wochen]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	240,1 [1,6; 257,6]	240,1 [7,4; 258,0]
Mittelwert (SD)	226,8 (45,6)	222,6 (51,5)
Morbidität ^a (Übergang in Blastenkrise)		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	239,4 [0,1; 256,1]	239,1 [0,1; 246,0]
Mittelwert (SD)	173,3 (89,4)	166,5 (94,2)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu)		
Median [Q1; Q3]	239,4 [88,6; 240,3]	239,1 [58,4; 240,3]
Mittelwert (SD)	172,7 (89,8)	166,1 (94,0)
Nebenwirkungen ^b		
Median [Q1; Q3]	k. A.	k. A.
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
a. Die Transformation wurde nach Behandlungsende alle 3 Monate telefonisch abgefragt.		
b. UEs wurden bis zu 28 Tage nach der letzten Behandlung erfasst. Daher ist ihre Beobachtungsdauer entsprechend länger als die oben angegebene Behandlungsdauer.		
EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauern sind zwischen den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Standardabweichung ist jedoch jeweils sehr hoch. Für den Endpunkt Morbidität (Übergang in die Blastenkrise) ebenso wie für die Nebenwirkungen liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie BFORE, für die relevante Teilpopulation (91 % der Gesamtpopulation) liegen keine Angaben vor.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 1 Patientin und Patient in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (Studie BFORE)

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Bosutinib N = 268	Imatinib N = 265
BFORE		
Gesamt ^a	86 (32,1)	97 (36,6)
Dasatinib	30 (11,2)	48 (18,1)
Imatinib	38 (14,2)	14 (5,3)
Nilotinib	14 (5,2)	29 (10,9)
Bosutinib	6 (2,2)	30 (11,3)
Hydroxycarbamid	7 (2,6)	10 (3,8)
Dasatinib Monohydrat	6 (2,2)	10 (3,8)
Ponatinib	4 (1,5)	10 (3,8)
Imatinib Mesilat	8 (3,0)	3 (1,1)
Nilotinib Hydrochlorid	3 (1,1)	4 (1,5)
Asciminib	1 (0,4)	2 (0,8)
Cytarabin	1 (0,4)	1 (0,4)
Paclitaxel	2 (0,7)	0
Ponatinib Hydrochlorid	0	2 (0,8)
Anagrelid	0	1 (0,4)
Anagrelid Hydrochlorid	1 (0,4)	0
Busulfan	0	1 (0,4)
Cyclophosphamid	0	1 (0,4)
Daunorubicin	1 (0,4)	0
Doxorubicin; Vincristin	0	1 (0,4)
Fluorouracil	0	1 (0,4)
Radotinib Hydrochloride	1 (0,4)	0
Trastuzumab	1 (0,4)	0
Andere antineoplastische Wirkstoffe	0	1 (0,4)
a. alle Patientinnen und Patienten mit und ohne Philadelphia-Chromosom, die mindestens 1 Dosis der randomisierten Studienmedikation einnahmen (Safety-Population)		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie BFORE gab es keine Einschränkungen hinsichtlich möglicher Folgetherapien. Etwa 1 Drittel der Gesamtpopulation der Studie BFORE hat bis zum vorliegenden Datenschnitt eine antineoplastische Folgetherapie erhalten, in beiden Studienarmen wurden dabei hauptsächlich weitere Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI) eingesetzt (Dasatinib, Imatinib, Nilotinib). 11 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten als Folgetherapie Bosutinib. Dies entspricht zumindest für Patientinnen und Patienten, bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, einer

zugelassenen Therapieoption. Dazu, inwieweit diese Kriterien für alle Patientinnen und Patienten erfüllt waren, liegen keine Angaben vor.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BFORE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie BFORE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU begründet die Übertragbarkeit der Studien-ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext durch den Abgleich von Patienten-charakteristika in der Studie BFORE mit den Angaben in der European-Society-for-Medical-Oncology(ESMO)-Leitlinie [15] und mit Arbeiten zur Epidemiologie der CML [16,17].

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Übergang in die Blastenkrise
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Morbidität (Übergang in Blastenkrise)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu)	SUEs ^a	Schwere UEs ^{a, b}	Abbruch wegen UEs ^a	Weitere spezifische UEs ^c
BFORE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a. unter Ausschluss der progressionsassoziierten UEs (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie) b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schweres UEs), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs) CMQ: Customized MedDRA Queries; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala								

- Gesundheitszustand (erhoben über die EQ-5D VAS): Der pU legt in seinem Dossier für die VAS des EQ-5D Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte sowie um 15 % vor (auf einer Skala von 0 bis 100 mm bzw. Punkten). Wie in den Allgemeinen Methoden des Instituts [18] erläutert, sollte ein Responsekriterium, damit es hinreichend sicher eine für die Patientinnen und Patienten spürbare Veränderung abbildet, prädefiniert mindestens 15 % der Skalenspannweite eines Instruments entsprechen (bei post hoc durchgeführten Analysen genau 15 % der Skalenspannweite). Die vom pU vorgelegten 15 % Responderanalysen werden für die Bewertung herangezogen und die ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte Responderanalysen sind in Anhang D ergänzend dargestellt.
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben über den FACT-Leu): Der pU legt in seinem Dossier für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-Leu-Gesamtscore Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer Veränderung um ≥ 6 bzw. ≥ 12 Punkte sowie um 15 % vor (auf einer Skala von 0 bis 176 Punkten). Analog zur Beschreibung oben werden die vom pU vorgelegten 15 % Responderanalysen für die Bewertung herangezogen.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Morbidität (Übergang in Blastenkrise)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu)	SUEs ^a	Schwere UE _S ^{a, b}	Abbruch wegen UE _S ^a	Weitere spezifische UE _S ^c
BFORE	N	N	H ^d	H ^{e, f}	H ^{e, f}	H ^d	H ^d	H ^e	H ^{d, e}
a. unter Ausschluss der progressionsassoziierten UEs (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie) b. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 . c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Augenerkrankungen (SOC, UEs), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs); Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs), Lipase erhöht (PT, schwere UEs) d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung; gilt bei den spezifischen UEs nur für UEs, die weder schwer noch schwerwiegend sind f. hoher Anteil fehlender Werte am Studienende (37 % in beiden Studienarmen) CMQ: Customized MedDRA Queries; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala									

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Diese Einstufung stimmt mit der des pU überein.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Gemäß Studienprotokoll wird dieser Endpunkt zwar auch über das Behandlungsende hinaus beobachtet, in die vom pU vorgelegten Auswertungen gehen jedoch nur solche Ereignisse ein, welche unter Einnahme der Studienmedikation auftraten. Die vorliegenden Auswertungen lassen somit keine Aussage über den kompletten Beobachtungszeitraum zu. Das Verzerrungspotenzial wird daher wegen der

unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Es bleibt unklar, warum der pU keine entsprechenden Analysen, die alle vorliegenden Beobachtungen berücksichtigen, vorlegt. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt weicht von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) wird das Verzerrungspotenzial wegen des hohen Anteils fehlender Werte, sowie fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte aufgrund der fehlenden Verblindung ebenfalls als hoch ein.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial wegen der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen ebenfalls als hoch eingeschätzt. Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie BFORE erfolgten aufgrund von UEs (25,2 % im Bosutinib-Arm und 13,8 % im Imatinib-Arm) und von Therapieversagen oder Krankheitsprogression (5,3 % im Bosutinib-Arm und 15,4 % im Imatinib-Arm), wobei sich die Anteile zwischen den Therapierarmen stark unterscheiden. Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte.

Für die Ergebnisse zu den Endpunkten Abbruch wegen UEs und nicht schwerwiegende / nicht schwere spezifische UEs führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt schwere oder schwerwiegende Ereignisse als niedrig und für die Ergebnisse zu dem Endpunkt nicht schwere oder nicht schwerwiegende Ereignisse als hoch einstuft.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Bosutinib mit Imatinib bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in Anhang B dargestellt. Die Ergebnisse zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs sowie Abbrüchen wegen UEs befinden sich in Anhang C.

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BFORE					
Mortalität					
Gesamtüberleben	246	n. e. 12 (4,9)	241	n. e. 14 (5,8)	0,80 [0,37; 1,73]; 0,564
Morbidität					
Übergang in Blastenkrise	246	– ^b 3 (1,2)	241	– ^b 1 (0,4)	2,89 [0,30; 28,03]; 0,336
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c	246	n. e. [241,0; n. b.] 72 (29,3)	241	n. e. 62 (25,7)	1,09 [0,78; 1,54]; 0,608
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
FACT-Leu- Gesamtscore ^c	246	n. e. 51 (20,7)	241	n. e. 44 (18,3)	1,16 [0,77; 1,73]; 0,477
körperliches Wohlbefinden ^c (PWB)	246	n. e. [241,0; n. b.] 86 (35,0)	241	n. e. 86 (35,7)	0,92 [0,68; 1,25]
soziales Wohlbefinden ^c (SWB)	246	n. e. [96,1; n. b.] 103 (41,9)	241	240,9 [144,1; n. b.] 92 (38,2)	1,13 [0,86; 1,50]
emotionales Wohlbefinden ^c (EWB)	246	n. e. [192,0; n. b.] 92 (37,4)	241	n. e. 77 (32,0)	1,20 [0,88; 1,62]
funktionelles Wohlbefinden ^c (FWB)	246	n. e. [133,4; n. b.] 98 (39,8)	241	n. e. 73 (30,3)	1,38 [1,02; 1,87]
FACT-LeuS ^c	246	n. e. 48 (19,5)	241	n. e. 52 (21,6)	0,85 [0,57; 1,26]
Nebenwirkungen					
UEs ^d (ergänzend dargestellt)	246	0,4 [0,3; 0,7] 243 (98,8)	239	1,1 [0,9; 1,1] 236 (98,7)	–
SUEs ^d	246	n. e. [224,1; n. b.] 91 (37,0)	239	n. e. 65 (27,2)	1,37 [1,00; 1,89]; 0,051
schwere UEs ^{d, e}	246	21,1 [12,1; 41,7] 182 (74,0)	239	107,1 [49,9; 168,1] 138 (57,7)	1,55 [1,24; 1,93]; < 0,001
Abbruch wegen UEs ^d	246	n. e. 62 (25,2)	239	n. e. 33 (13,8)	1,82 [1,19; 2,77]; 0,005
Augenerkrankungen (SOC, UEs)	246	n. e. 39 (15,9)	239	135,4 [62,1; n. b.] 114 (47,7)	0,25 [0,17; 0,36]; < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs)	246	1,0 [0,6; 1,4] 208 (84,6)	239	9,4 [5,3; 21,3] 162 (67,8)	1,90 [1,54; 2,35]; < 0,001

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Ödem, peripher (PT, UEs)	246	n. e. 18 (7,3)	239	n. e. 38 (15,9)	0,42 [0,24; 0,73]; 0,002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs)	246	n. e. [166,7; n. b.] 98 (39,8)	239	19,1 [8,1; 48,4] 145 (60,7)	0,45 [0,35; 0,59]; < 0,001
Pruritus (PT, UEs)	246	n. e. 27 (11,0)	239	n. e. 9 (3,8)	3,02 [1,42; 6,43]; 0,003
Neutropenie (PT, schwere UEs ^e)	246	n. e. 16 (6,5)	239	n. e. 28 (11,7)	0,54 [0,29; 1,01]; 0,049
Thrombozytopenie (PT, schwere UEs ^e)	246	n. e. 23 (9,3)	239	n. e. 10 (4,2)	2,31 [1,10; 4,86]; 0,023
Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs ^e)	246	n. e. 15 (6,1)	239	n. e. 4 (1,7)	3,66 [1,21; 11,04]; 0,014
Diarrhö (PT, schwere UEs ^e)	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 3 (1,3)	7,35 [2,20; 24,56]; < 0,001
Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs ^e)	246	n. e. 66 (26,8)	239	n. e. 10 (4,2)	7,08 [3,64; 13,77]; < 0,001
Lipase erhöht (PT, schwere UEs ^e)	246	n. e. 32 (13,0)	239	n. e. 13 (5,4)	2,44 [1,28; 4,65]; 0,005

a. für alle Endpunkte außer Übergang in Blastenkrise: Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region; für Übergang in Blastenkrise: Proportional-Subdistribution-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken Therapieabbruch (außer aufgrund von Progress) und Tod, stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region

b. der vom pU angegebene Median ist aufgrund der wenigen Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar

c. Patientinnen und Patienten mit einer erstmaligen Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite. Dies entspricht einer Verschlechterung um folgende Werte: EQ-5D VAS: ≥ 15 Punkte, FACT-Leu-Gesamtscore: $\geq 26,4$ Punkte, körperliches Wohlbefinden (PWB), soziales Wohlbefinden (SWB) und funktionelles Wohlbefinden (FWB): $\geq 4,2$ Punkte, emotionales Wohlbefinden (EWB): $\geq 3,6$ Punkte, zusätzliche leukämiespezifische Probleme (LeuS): $\geq 10,2$ Punkte.

d. unter Ausschluss der progressionsassoziierten UEs (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie); bei Betrachtung aller UEs erhöht sich für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis im Kontrollarm um 1, im Interventionsarm ändert sich die Anzahl nicht.

e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

CMQ: Customized MedDRA Queries; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: System Organ Class; VAS: visuelle Analogskala

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis beispielsweise auf einen Zusatznutzen ausgesprochen werden. Für die Ergebnisse der übrigen Endpunkte liegt ein hohes Verzerrungspotenzial vor, sodass prinzipiell jeweils nur ein Anhaltspunkt, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden kann, endpunktspezifisch wird jedoch die Aussagesicherheit der Ergebnisse gegebenenfalls nicht herabgestuft (siehe nachfolgende Ergebnisbeschreibung).

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Übergang in die Blastenkrise

Für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand, erhoben mittels der EQ-5D VAS, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Leu

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels der FACT-Leu, zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren

Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für beide Altersgruppen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser zwar ebenfalls einen geringeren Nutzen für den Endpunkt schwere UEs ableitet, ohne aber nach der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter zu differenzieren.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Spezifische UEs zum Vorteil von Bosutinib

Augenerkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt Augenerkrankungen (SOC, UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bosutinib. Aufgrund der Größe des Effekts, der sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigt (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven im Anhang B.3), liegt für diesen Endpunkt eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt ein Hinweis auf einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs), Neutropenie (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Spezifische UEs zum Nachteil von Bosutinib

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Diarrhö (PT, schwere UEs), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs)

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs) und Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. Aufgrund der Größe der Effekte, welche sich bereits zu einem frühen Zeitpunkt im Studienverlauf zeigen (siehe hierzu die Kaplan-Meier-Kurven im Anhang B.3) liegt für diese Endpunkte jeweils eine hohe Ergebnissicherheit trotz hohen Verzerrungspotenzials der Ergebnisse vor. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Sokal-Score (geringes Risiko [Sokal-Score < 0,8] vs. mittleres Risiko [Sokal-Score ≥ 0,8 bis ≤ 1,2] vs. hohes Risiko [Sokal-Score > 1,2])

Von diesen Merkmalen war allein der Sokal-Score für den Endpunkt MMR vordefiniert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 zeigt die Ergebnisse der Subgruppenanalysen.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^a
BFORE						
Schwere UEs^b						
Alter						
< 65 Jahre	198	24,9 [19,4; 61,1] 139 (70,2)	198	83,3 [41,0; 168,1] 116 (58,6)	1,34 [1,04; 1,71]	0,020
≥ 65 Jahre	48	7,6 [3,7; 12,1] 43 (89,6)	41	163,1 [23,6; n. b.] 23 (56,1)	2,80 [1,67; 4,69]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,011 ^c
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test b. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 c. p-Wert aus Cox-Proportional-Hazards-Modell mit Behandlungsarm, Subgruppenmerkmal und Interaktionsterm zwischen Behandlungsarm und Subgruppenmerkmal HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Dabei liegt für beide Altersgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib vor. Daraus ergibt sich für beide Altersgruppen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als dieser zwar ebenfalls einen geringeren Nutzen für den Endpunkt schwere UEs ableitet, ohne aber nach der Effektmodifikation durch das Merkmal Alter zu differenzieren.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [19].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu Nebenwirkungen

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird mangels Angaben zum Schweregrad und zum Anteil von SUEs oder schweren UEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bosutinib vs. Imatinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,80 [0,37; 1,73] p = 0,564	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Übergang in die Blastenkrise	Median: – ^c HR: 2,89 [0,30; 28,03] p = 0,336	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^d	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,09 [0,78; 1,54] p = 0,608	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-Leu-Gesamtscore ^d	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,16 [0,77; 1,73]; p = 0,477	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,37 [1,00; 1,89]; p = 0,051	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs		
Alter < 65 Jahre	Median: 24,9 vs. 83,3 HR: 1,34 [1,04; 1,71] HR: 0,75 [0,58; 0,96] ^e p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
≥ 65 Jahre	Median: 7,6 vs. 163,1 HR: 2,80 [1,67; 4,69] HR: 0,36 [0,21; 0,60] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,82 [1,19; 2,77] HR: 0,55 [0,36; 0,84] ^e p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bosutinib vs. Imatinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Augenerkrankungen (UEs)	Median: n. e. vs. 135,4 HR: 0,25 [0,17; 0,36]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs)	Median: 1,0 vs. 9,4 HR: 1,90 [1,54; 2,35] HR: 0,53 [0,43; 0,65] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ödem, peripher (UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,42 [0,24; 0,73] p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs)	Median: n. e. vs. 19,1 HR: 0,45 [0,35; 0,59] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Pruritus (UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,02 [1,42; 6,43] HR: 0,33 [0,16; 0,70] ^e p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,54 [0,29; 1,01] p = 0,049 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen geringerer Schaden, Ausmaß: gering ^g
Thrombozytopenie (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,31 [1,10; 4,86] HR: 0,43 [0,21; 0,91] ^e p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bosutinib vs. Imatinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Herzerkrankungen (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 3,66 [1,21; 11,04] HR: 0,27 [0,09; 0,83] ^c p = 0,014 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,35 [2,20; 24,56] HR: 0,14 [0,04; 0,45] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Beeinträchtigung der Leberfunktion (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 7,08 [3,64; 13,77] HR: 0,14 [0,07; 0,27] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis ^f	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Lipase erhöht (schwere UEs)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,44 [1,28; 4,65] HR: 0,41 [0,22; 0,78] ^c p = 0,005 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

- a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt
- b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)
- c. die vom pU angegebenen Mediane sind aufgrund der wenigen Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar
- d. Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 15 % der Skalenspannweite. Dies entspricht einer Verschlechterung um folgende Werte: EQ-5D VAS: ≥ 15 Punkte, FACT-Leu-Gesamtscore: ≥ 26,4 Punkte.
- e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens
- f. Die Ergebnissicherheit wird trotz des hohen Verzerrungspotenzials als hoch angesehen da aufgrund des frühen Auftretens der Effekte in den Kaplan-Meier-Kurven und in Anbetracht der Größe der Effekte nicht davon auszugehen ist, dass die verzerrenden Aspekte den beobachteten Effekt infrage stellen.
- g. Diskrepanz zwischen p-Wert (Log-Rank-Test) und KI (Cox-Proportional-Hazards-Modell) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden; Ableitung erfolgt über p-Wert

CMQ: Customized MedDRA Queries; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; PT: Preferred Term; SOC: System Organ Class; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib

Positive Effekte	Negative Effekte
<u>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Neutropenie (schwere UEs) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	<u>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▫ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Thrombozytopenie (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Herzerkrankungen (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Diarrhö (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Beeinträchtigung der Leberfunktion (schwere UEs): Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Lipase erhöht (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
<u>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augenerkrankungen (UEs): Hinweis auf einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Ödem, peripher (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (UEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	<u>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Pruritus (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
UEs: unerwünschte Ereignisse	

In der Gesamtschau zeigt der Vergleich von Bosutinib mit Imatinib positive und negative Effekte ausschließlich für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen.

Auf der Ebene der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der schweren UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, dessen Ausmaß abhängig vom Alter der Patientinnen und Patienten gering bzw. erheblich ist. Auf der Ebene der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen zeigt sich für die Gesamtrate der Abbrüche wegen UEs ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Weitere Nachteile unterschiedlichen Ausmaßes zeigen sich in einer Reihe von spezifischen UEs.

Den Nachteilen stehen sowohl auf Ebene der schwerwiegenden / schweren als auch der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen Vorteile in einzelnen spezifischen UEs gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib. Dies entspricht dem Ergebnis der Erstbewertung [12].

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b. In die Studie BFORE wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab der einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die CML stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Bosutinib ist gemäß der Fachinformation [13] angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver CML (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase,
- Ph⁺ CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden.

In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, für die der G-BA zunächst am 22.11.2018 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.06.2021 ausgesprochen hat [2]. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass vor dem Hintergrund patientenindividueller Komorbiditäten und Vorerkrankungen ein therapeutischer Bedarf an weiteren TKI mit differenziertem Sicherheitsprofil bestehe, die ein tiefes molekulares Ansprechen erreichen und damit auf ein Absetzen der Therapie unter kontrollierten Bedingungen hinwirken.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Das Vorgehen im vorliegenden Dossier entspricht dem methodischen Vorgehen im Dossier zu Bosutinib aus dem Jahr 2018 [12]. Die Herleitung ist zusammenfassend in Tabelle 20 dargestellt und wird im Anschluss näher erläutert.

Tabelle 20: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene mit neu diagnostizierter CML		1114–1122
2	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML	90,0–95,0	1002–1066
3	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der chronischen Phase	86,0–95,0	862–1013
4	Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	88,1	760–893

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) Erwachsene mit neu diagnostizierter CML

Als Ausgangsbasis zieht der pU die Angaben zur geschlechtsspezifischen Inzidenz der leukämischen Erkrankungen (C91–C95 gemäß International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – 10. Revision [ICD-10]) in Deutschland für das aktuellste verfügbare Jahr 2017 auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut (RKI) mit Stand vom 16.03.2021 heran [20]. Um die Anzahl der Erwachsenen abzubilden, gibt der pU die Fallzahl jeweils für die Altersgrenze ab 15 Jahren und ab 20 Jahren an, da die Daten des ZfKD nur für festgelegte Altersgruppen öffentlich verfügbar sind.

Gemäß den Angaben des RKI für die Jahre 2015/2016 geht der pU von einem Anteil der CML (ICD-10-Code C92.1) an allen Leukämie-Neuerkrankungen in Höhe von 9 % bei Frauen und 8 % bei Männern aus [21]. Unter Verwendung dieser Anteile ermittelt er eine Spanne von 1114 bis 1122 Erwachsenen mit neu diagnostizierter CML innerhalb von 1 Jahr in Deutschland.

Schritt 2) Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML

Auf Basis der Publikationen Faderl 1999, Hehlmann 2007 und Morris 2011 gibt der pU an, dass bei 90 % bis 95 % aller Patientinnen und Patienten mit CML eine Ph⁺ CML vorliegt [16,22,23].

Durch Übertragung dieser Werte auf die zuvor ermittelte Anzahl Erwachsener mit neu diagnostizierter CML berechnet der pU 1002 bis 1066 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML.

Schritt 3) Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase

Anschließend zieht der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten heran, die sich bei Diagnose in der chronischen Phase befinden. Er geht von einer Anteilsspanne von 86 % bis 95 % aus. Diese Angaben stammen aus 4 Publikationen, von denen sich 1 auf Daten eines 20 Länder umfassenden europäischen Registers [24] und 3 auf Registerdaten einzelner europäischer Länder (Litauen, Niederlande und Schweden) beziehen [25-27].

Auf Grundlage der genannten Anteilsspanne und der im vorherigen Schritt berechneten Anzahl ermittelt der pU eine Anzahl von 862 bis 1013 Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase.

Schritt 4) Anzahl der Patientinnen und Patientin in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt legt der pU einen GKV-Anteil von 88,1 % [28,29] zugrunde und berechnet eine Anzahl von 760 bis 893 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch weitestgehend nachvollziehbar.

Zu Schritt 1

In seiner Berechnung geht der pU von der Inzidenz für die Gesamtheit der leukämischen Erkrankungen im Jahr 2017 laut ZfKD [20] in Höhe von 13 895 Patientinnen und Patienten aus, da bei der Abfrage zurzeit keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Leukämien möglich ist. Seine Angaben entsprechen dem derzeitigen Stand der öffentlich verfügbaren Daten des ZfKD (16.03.2021).

Für das Jahr 2020 sind zudem Angaben zu der vom RKI prognostizierten Inzidenz der Leukämien in Höhe von 15 000 Patientinnen und Patienten verfügbar [21].

Für die Eingrenzung auf die CML legt er Anteilswerte auf Basis der Daten aus den Jahren 2015/2016 zugrunde, da für das Jahr 2017 noch keine Auswertungen des RKI vorliegen. Dieses Vorgehen ist unter der Annahme, dass sich der Anteil der CML nicht wesentlich verändert hat, plausibel. Auch das Vorgehen zur Annäherung an die Anzahl der Erwachsenen mit CML mithilfe einer Spanne ist vor dem Hintergrund der vom ZfKD festgelegten Altersgruppen grundsätzlich nachvollziehbar. Aufgrund der geringen Anzahl neu erkrankter Kinder und Jugendlicher mit CML ergibt sich dabei nur eine geringe Differenz zwischen Ober- und Untergrenze.

Zu Schritt 2 und 3

Die Anteilswerte der Ph⁺ CML und der CML in der chronischen Phase lassen sich anhand der von ihm zitierten Publikationen [16,22-27] nachvollziehen.

Für den Anteil der CML in der chronischen Phase greift der pU auf europäische Registerdaten zurück [24-27], deren Angaben sich auf den Zeitpunkt der Diagnose beziehungsweise der Fallmeldung beziehen. Nur in 1 der Publikationen wurden unter anderem Daten von Patientinnen und Patienten aus Deutschland berücksichtigt [24]. Der pU bildet eine Spanne auf Basis der ihm vorliegenden Publikationen [24-27], um der Unsicherheit der Angaben Rechnung zu tragen.

Gesamtbewertung

Das methodische Vorgehen entspricht dem Vorgehen im Dossier zu Bosutinib aus dem Jahr 2018 [12]. Die im Vergleich geringfügig höheren Zahlen von 760 bis 893 Patientinnen und Patienten (Dossier 2018: 692–813) resultieren insbesondere aus der aktuelleren Ausgangsbasis (Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen für das Jahr 2017). Insgesamt liegen die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Ausgehend von einer stabilen Inzidenzrate für die leukämischen Erkrankungen, einem konstanten Anteil der CML und unter Berücksichtigung der Prognose des Statistischen Bundesamtes zur Bevölkerungsentwicklung (Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 15 – Niedrige Geburtenhäufigkeit und geringer Anstieg der Lebenserwartung [G1-L1-W2]) geht der pU von einer weitestgehend stabilen jährlichen Inzidenz der CML bis ins Jahr 2027 aus [20,21,30].

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 21 in Verbindung mit Tabelle 22.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib.

Der pU macht Angaben zu den Kosten für die 3 genannten Arzneimittel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Bosutinib und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen den Fachinformationen [13,14,31,32].

Da in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist [13,14,31,32], wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch eine Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [13,14,31,32].

Für Bosutinib setzt der pU einen täglichen Verbrauch von 1-mal 400 mg an.

Für Imatinib geht der pU ebenfalls von einem Verbrauch von 1-mal 400 mg pro Tag aus. Für Nilotinib setzt der pU einen täglichen Verbrauch von 2-mal 300 mg und für Dasatinib von 1-mal 100 mg an.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Bosutinib und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2021 wieder.

Für Imatinib setzt der pU pro Tag 4 Tabletten mit je 100 mg Wirkstoff an. Dies ist wirtschaftlicher als die Gabe von 1 Tablette mit je 400 mg Wirkstoff pro Tag.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Bei allen Therapien können zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden, wie z. B. Laboruntersuchungen wie die Kontrolle der Leber- und Nierenfunktion oder die Bestimmung des kompletten Blutbildes.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Bosutinib Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 32 757,32 €. Er ermittelt außerdem Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1148,78 € für Imatinib, in Höhe von 47 671,50 € für Nilotinib und in Höhe von 62 534,23 € für Dasatinib. Die Jahrestherapiekosten für alle Wirkstoffe beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten. Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt alle Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation [13] als Kontraindikation für Bosutinib z. B. eine Einschränkung der Leberfunktion zu nennen ist. Laut pU liegen jedoch keine Daten zur Häufigkeit des Vorliegens der Gegenanzeigen in der Zielpopulation von Bosutinib vor.

Des Weiteren beschreibt der pU, dass neben Bosutinib weitere TKI für die Therapie zur Verfügung stehen. Der genaue Marktanteil von Bosutinib könne nicht beziffert werden. Der pU gibt an, dass Bosutinib hauptsächlich ab der Zweitlinie eingesetzt wird.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Bosutinib ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^b

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.

b. In die Studie BFORE wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bosutinib	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	760–893	Das methodische Vorgehen entspricht dem Vorgehen im Dossier zu Bosutinib aus dem Jahr 2018 [12]. Insgesamt liegen die Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.
<p>a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Bosutinib	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	32 757,32	keine	keine	32 757,32	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Imatinib	Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase	1148,78	keine	keine	1148,78	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel. Der pU vernachlässigt die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Nilotinib		47 671,50	keine	keine	47 671,50	
Dasatinib		62 534,23	keine	keine	62 534,23	
a. Angaben des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im Risiko-Management-Plan von Bosutinib beschrieben.

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von CML-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg/Tag; es soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, waren schrittweise Dosissteigerungen um je 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit zulässig, wenn der Patient zum Zeitpunkt Monat 3 keine BCR-ABL-Transkriptlevel ≤ 10 % aufwies, zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung keine Nebenwirkungen dritten oder vierten Grades entwickelte und alle nicht hämatologischen Toxizitäten von Schweregrad 2 auf mindestens Schweregrad 1 abgeklungen waren. In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, welche die Bosutinib-Behandlung mit 400 mg begannen, erhielten insgesamt 46 Patienten (17,2 %) Dosissteigerungen auf 500 mg. Des Weiteren erhielten 5,6 % der Patienten in der Bosutinib- Behandlungsgruppe weitere Dosissteigerungen auf 600 mg. Dosen über 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Nachdem die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit einer um 100 mg reduzierten Dosis einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder auf die einmal tägliche Dosis vor der Dosisreduktion zu erhöhen. Es wurden Dosen < 300 mg/Tag bei Patienten angewendet; die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen. Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um > 5 x des oberen Normalwerts (ULN, Upper Limit of Normal) sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden, bis sie auf $\leq 2,5$ x ULN zurückgegangen sind. Wenn gleichzeitig mit der Erhöhung der Transaminasen auf ≥ 3 x ULN die Bilirubinwerte auf > 2 x ULN und der alkalische Phosphatase-Wert um < 2 x ULN erhöht ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei einer Diarrhö mit Common Terminology Criteria for Adverse Events Grad 3-4 sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Schweregrad ≤ 1 mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden.

Bei Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen (schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie) wird folgende Dosisreduktion empfohlen:

Tabelle 1-13: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

<i>ANZ < 1,0 x 10⁹/l und/ oder Thrombozyten < 50 x 10⁹/l</i>	<i>Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ ≥ 1,0 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 50 x 10⁹/l. Bei einer Erholung innerhalb von 2 Wochen, Behandlung mit Bosutinib mit der gleichen Dosis fortführen. Bleiben die Blutwerte länger als 2 Wochen niedrig, Dosis nach der Erholung um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Tritt die Zytopenie erneut auf, Dosis nach der Erholung um weitere 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Dosen unter 300 mg/Tag wurden angewendet. Die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen.</i>
<i>ANZ: Absolute Neutrophilenzahl</i>	

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Bosutinib oder einen der sonstigen Bestandteile und bei einer Leberfunktionsstörung.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Leberfunktionsstörungen*
- Diarrhö und Erbrechen*
- Myelosuppression*
- Flüssigkeitsretention*
- Serumlipase*
- Infektionen*
- Proarrhythmisches Potenzial*
- Nierenfunktionsstörung*
- Asiaten*
- Schwere Hautreaktionen*
- Tumorlyse-Syndrom*
- Hepatitis-B-Reaktivierung*

- *Photosensibilität*
- *Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren*
- *CYP3A-Induktoren*
- *Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*
- *Natrium in der Nahrung*

Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden. Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase) [online]. 2018 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3570/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). Vom 22. November [online]. 2018. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf.
3. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
5. Pfizer. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; study AV001 (B1871053); Supplemental Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2020.
6. Pfizer. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia; study AV001 (B1871053); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2021.
7. Avillion Development. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myelogenous Leukemia (CML) [online]. [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://trialregister.nl/trial/4723>.
8. Pfizer. A Multicenter Phase 3 Randomized, Open-Label Study of Bosutinib versus Imatinib in Adult Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia [online]. [Zugriff: 11.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005101-31.

9. Pfizer. A Multicenter Phase 3, Open-Label Study of Bosutinib Versus Imatinib in Adult Patients With Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia [online]. 2021 [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130557>.
10. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(3): 231-237. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162>.
11. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al. Patient-reported outcomes in the phase 3 BFORE trial of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019; 145(6): 1589-1599. <https://dx.doi.org/10.1007/s00432-019-02894-3>.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2018 [Zugriff: 12.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a18-33_bosutinib_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Pfizer Europe. Fachinformation zu Bosulif (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.
14. Novartis Europharm. Glivec Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017; 28(suppl_4): iv41-iv51. <https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx219>.
16. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(3): 164-172. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJM199907153410306>.
17. Högglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015; 94 Suppl 2: S241-247. <https://dx.doi.org/10.1007/s00277-015-2314-2>.
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Dokumentation und Würdigung der Anhörung zum Entwurf der Allgemeinen Methoden 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_dwa-entwurf-fuer-version-6-0_v1-0.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
20. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage für Leukämien (C91-C95). Datenstand: 16.03.2021 [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.

21. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2015/2016 [online]. 2019 [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf?__blob=publicationFile.
22. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M et al. Chronic myeloid leukaemia. Lancet 2007; 370(9584): 342-350. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9).
23. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. Methods Mol Biol 2011; 730: 33-61. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-61779-074-4_4.
24. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European Countries. Leukemia 2015; 29(6): 1336-1343. <https://dx.doi.org/10.1038/leu.2015.73>.
25. Beinortas T, Tavoriene I, Zvirblis T et al. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. BMC Cancer 2016; 16: 198. <https://dx.doi.org/10.1186/s12885-016-2238-9>.
26. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. J Clin Oncol 2011; 29(18): 2514-2520. <https://dx.doi.org/10.1200/jco.2011.34.7146>.
27. Geelen IGP, Thielen N, Janssen J et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica 2017; 102(11): 1842-1849. <https://dx.doi.org/10.3324/haematol.2017.174953>.
28. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: März [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2021Bund_Maerz_2021.pdf.
29. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 30.09.2020 [online]. 2021 [Zugriff: 24.03.2021]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
30. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Varianten 10 bis 21 [online]. 2019 [Zugriff: 24.03.2021]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/Publikationen/Downloads-Vorausberechnung/bevoelkerung-deutschland-2060-5124202199024.pdf;jsessionid=7CC24C8A204A175A0774D8E7A5F595DF.internet722?__blob=publicationFile.

31. Novartis Europharm. Fachinformation zu Tasigna (Nilotinib) 150 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2020.

32. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation zu SPRYCEL (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2021.

Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
bosutinib OR SKI-606 OR SKI606

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
bosutinib* OR SKI-606 OR SKI606 OR (SKI 606)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal*

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
bosutinib OR SKI-606 OR SKI606 OR SKI 606

Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

B.1 Mortalität

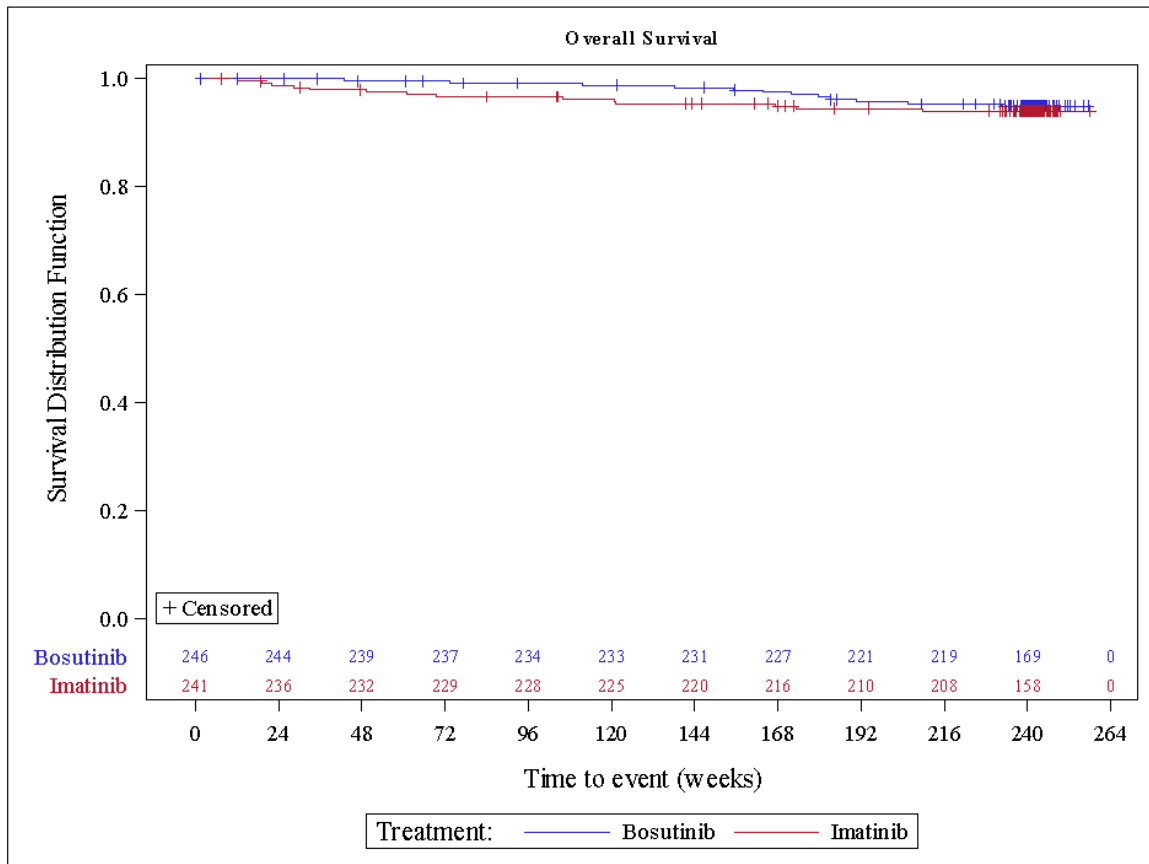


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie BFORE (mITT-Population)

B.2 Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

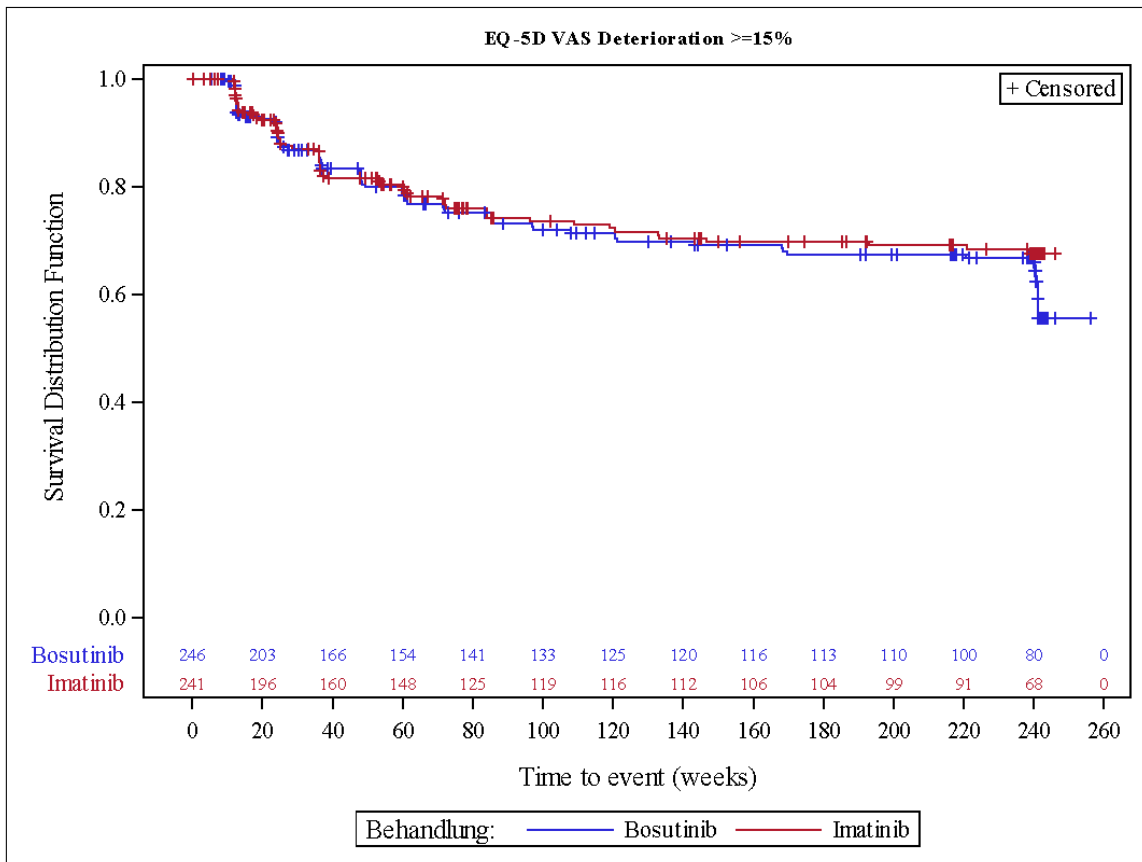


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) aus der Studie BFORE (mITT-Population)

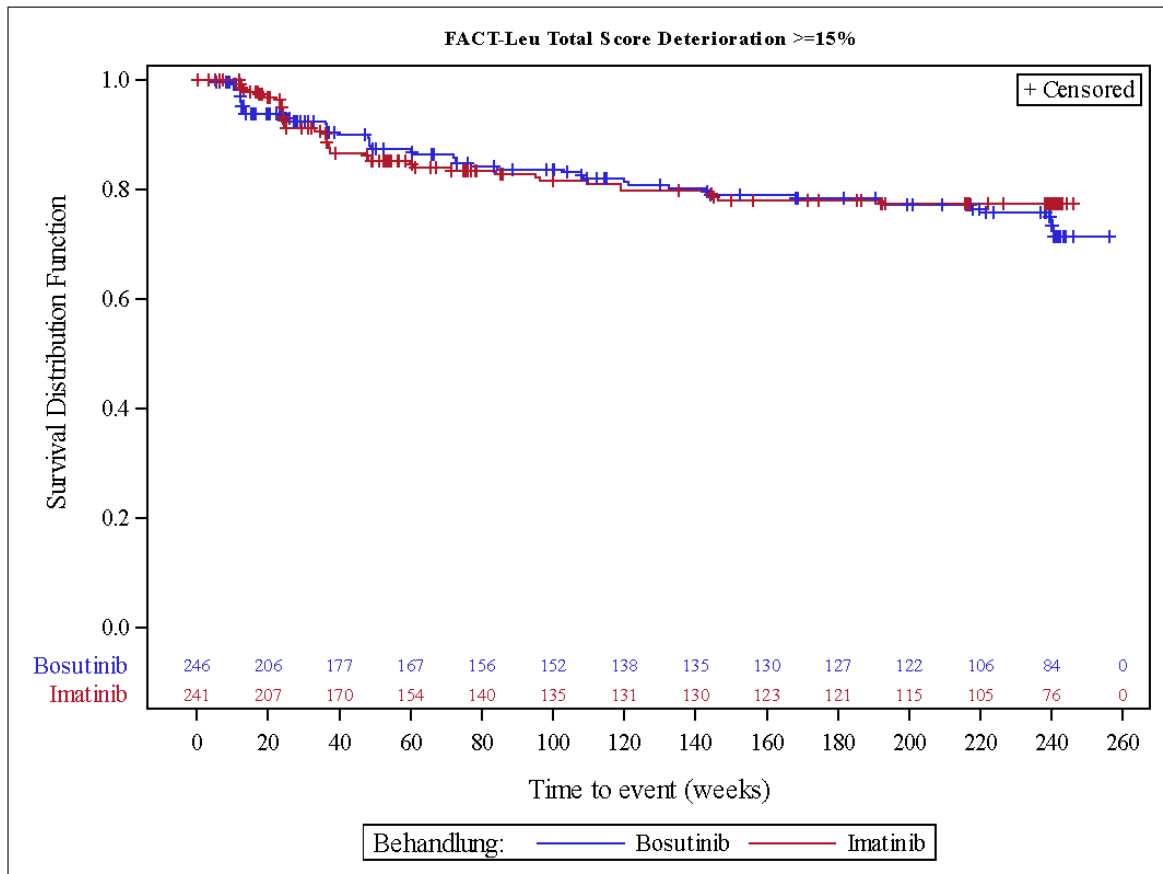


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum FACT-Leu-Gesamtscore aus der Studie BFORE (mITT-Population)

B.3 Nebenwirkungen

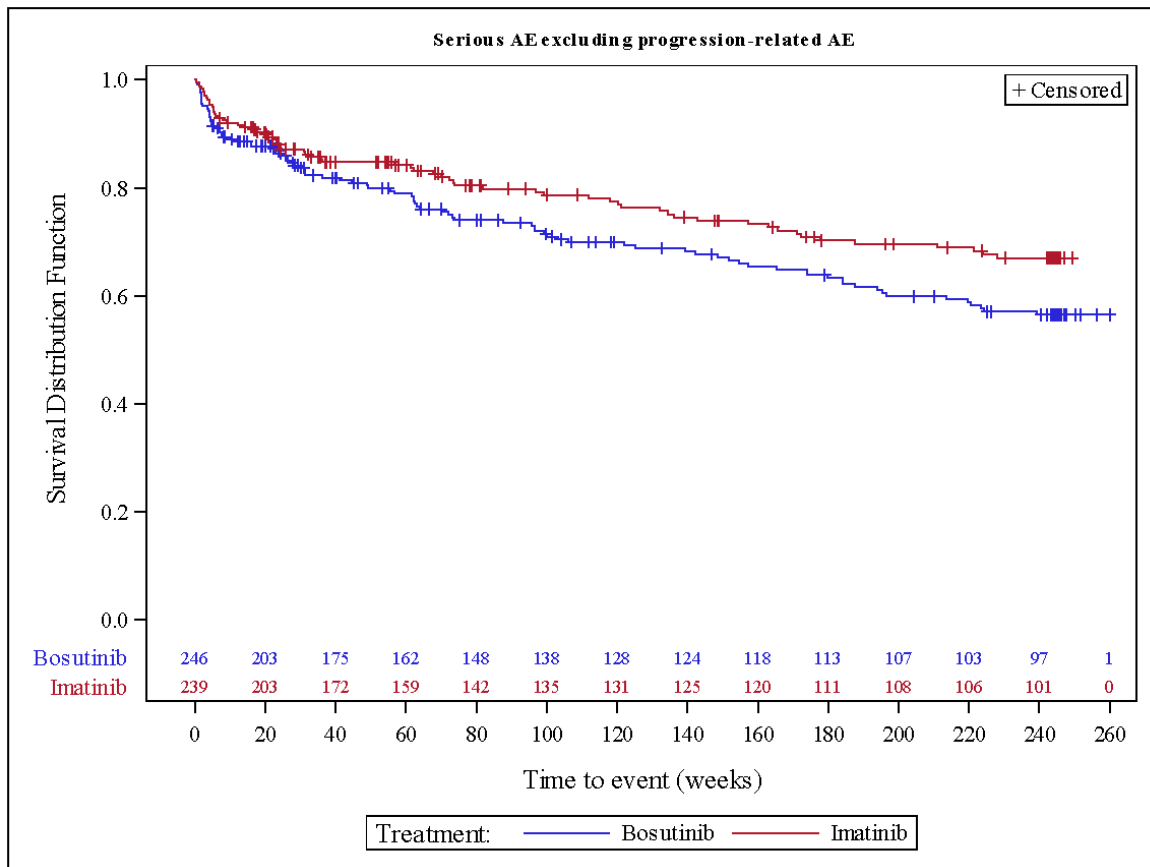


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten SUE aus der Studie BFORE (mITT-Population, unter Ausschluss von Progressionsereignissen)

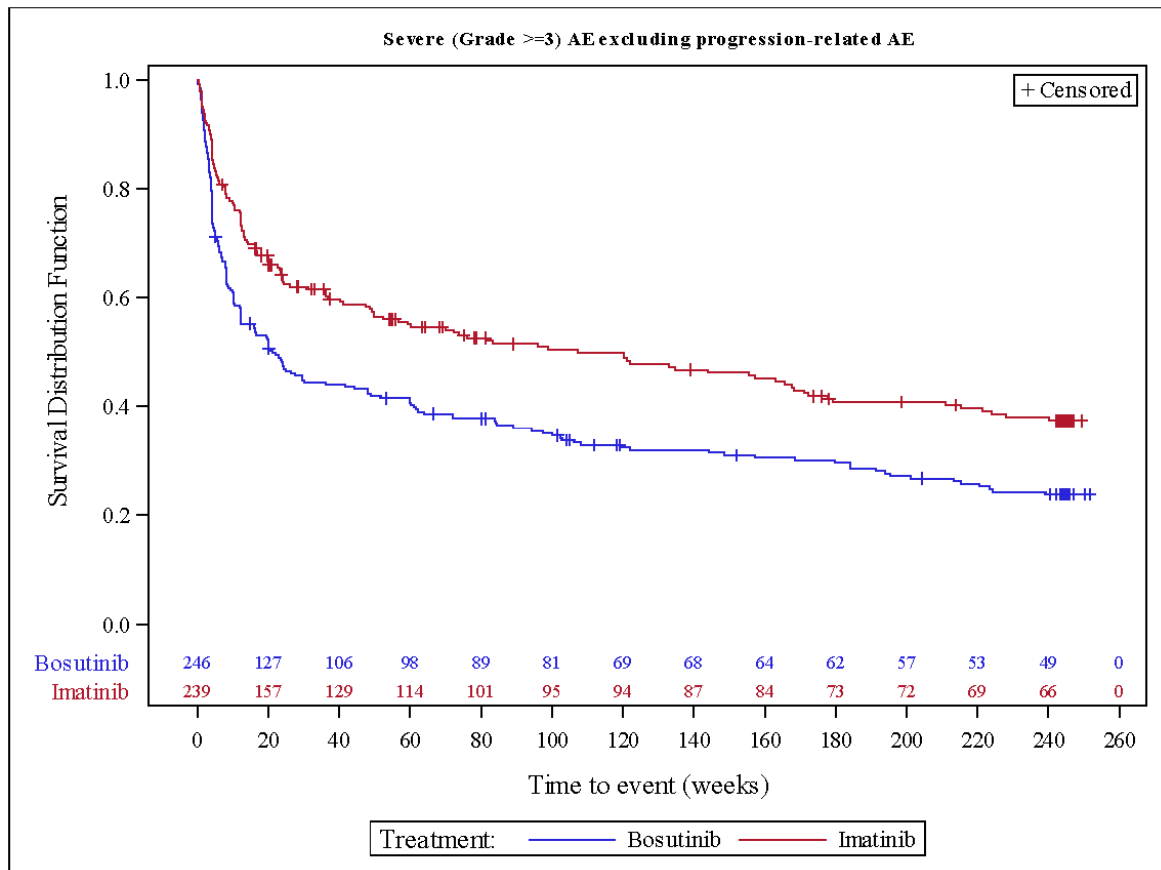


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie BFORE (mITT-Population, unter Ausschluss von Progressionsereignissen)

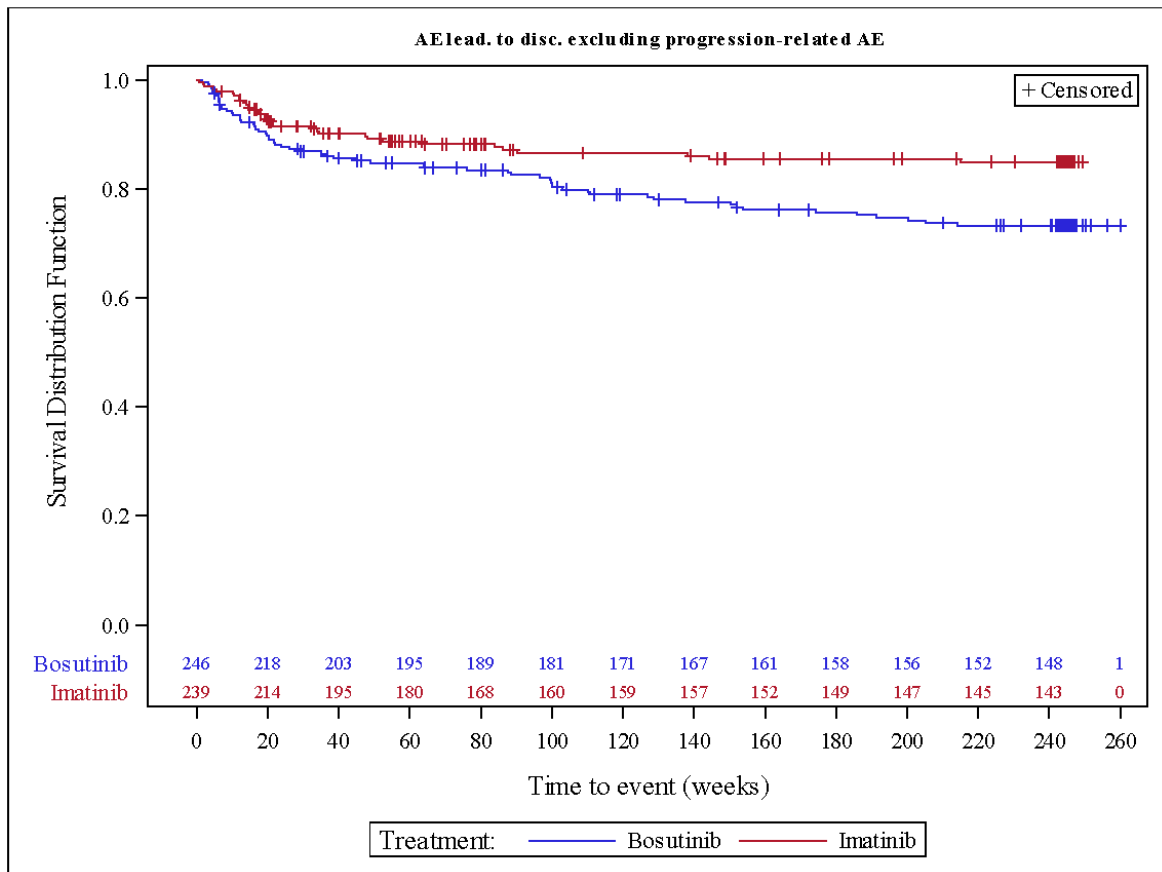


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum Abbruch wegen UEs aus der Studie BFORE (mITT-Population, unter Ausschluss von Progressionsereignissen)

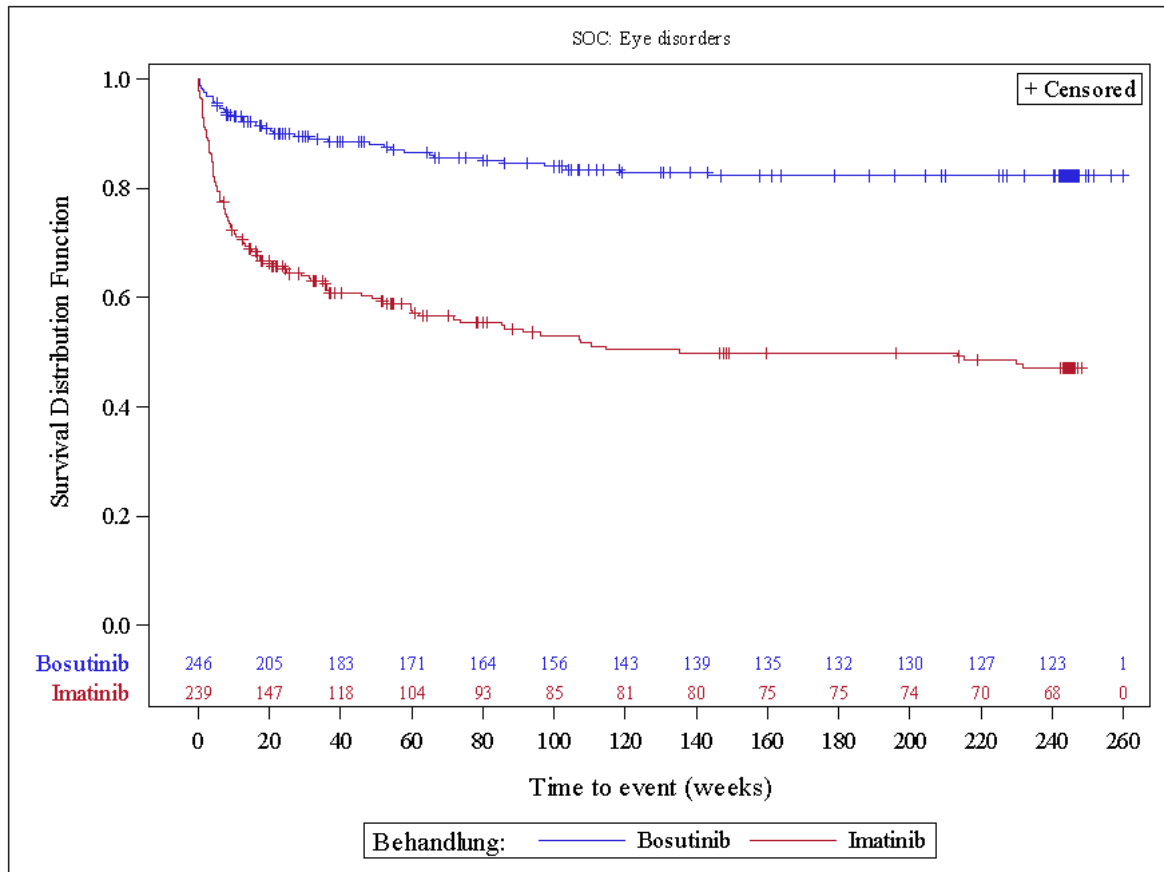


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Augenerkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population)

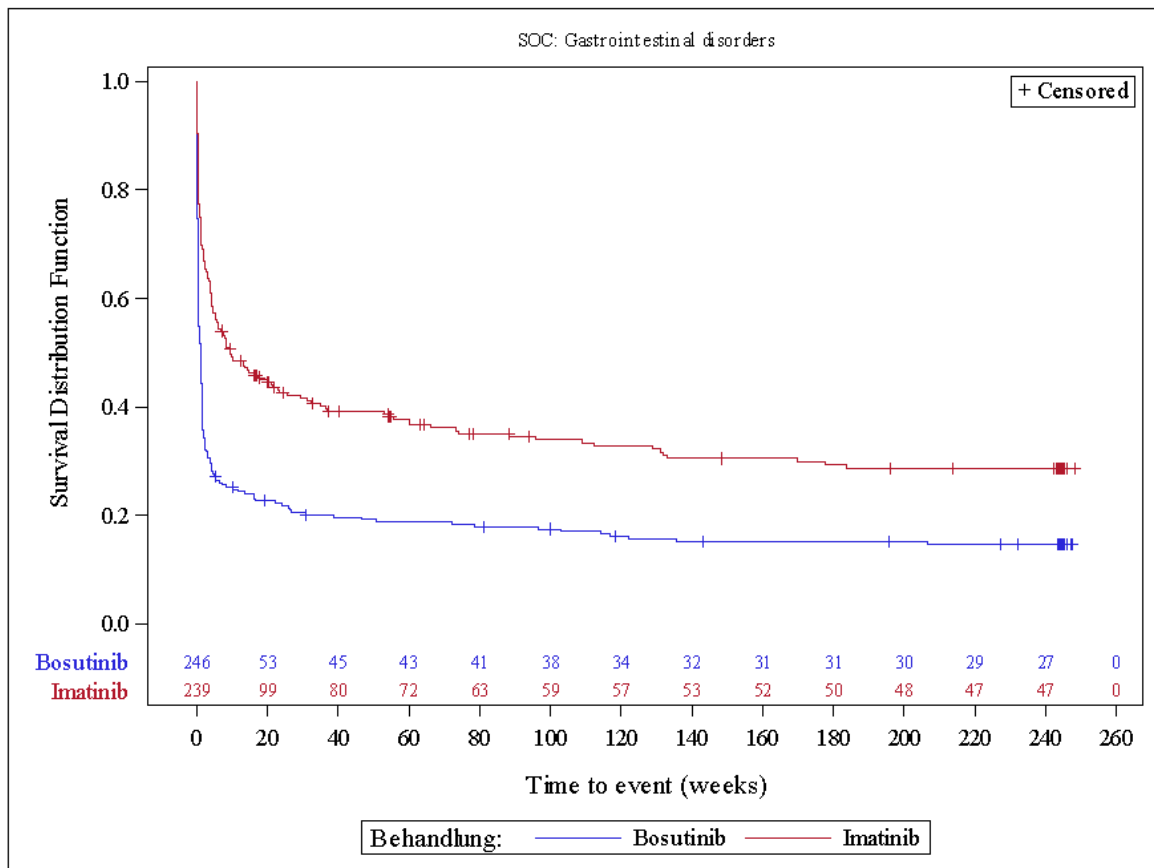


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus der Studie BFORE (mITT-Population)

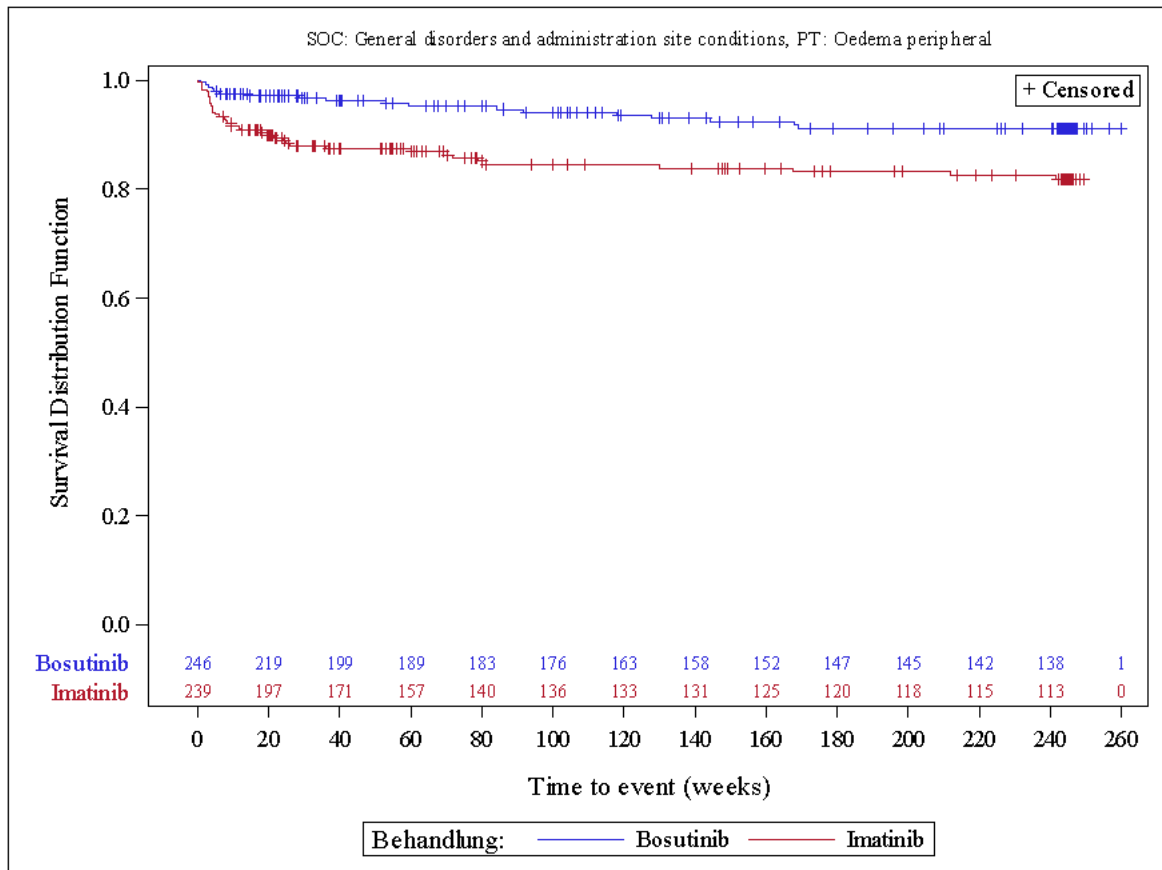


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE des PT Ödem, peripher aus der Studie BFORE (mITT-Population)

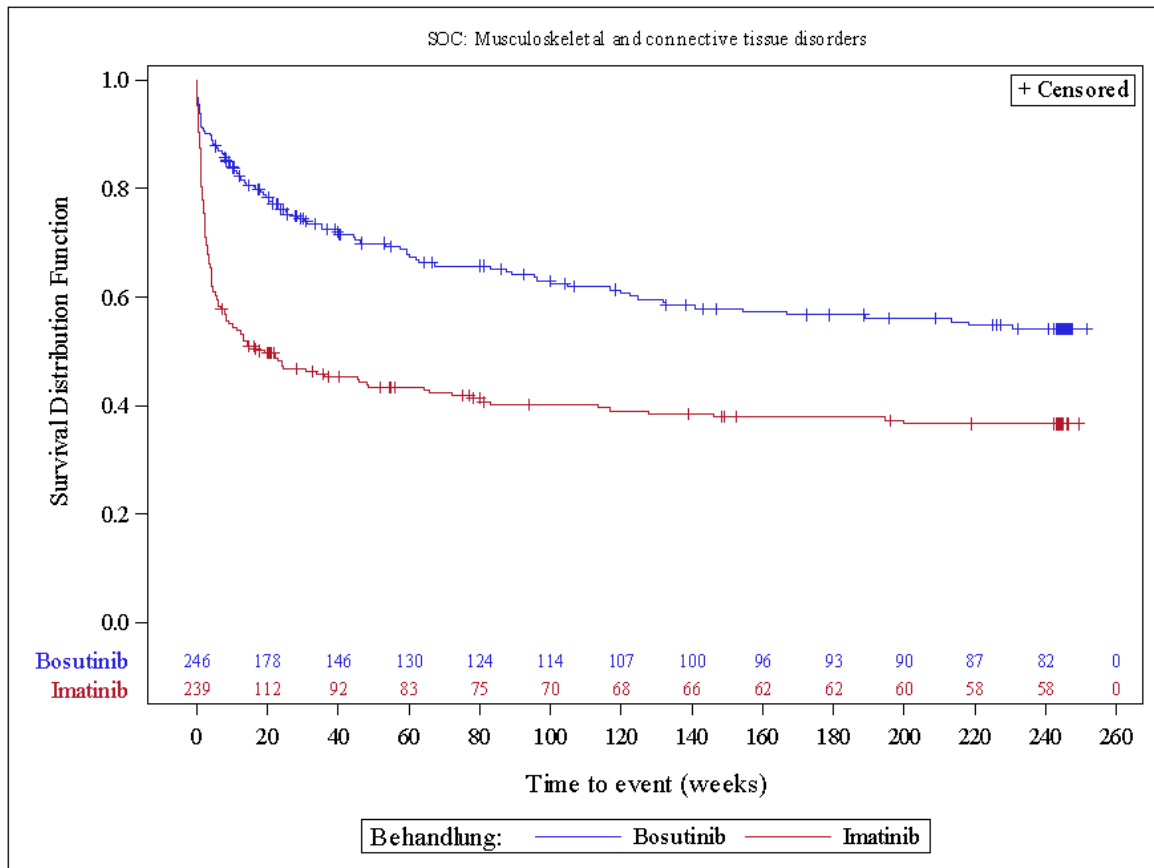


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population)

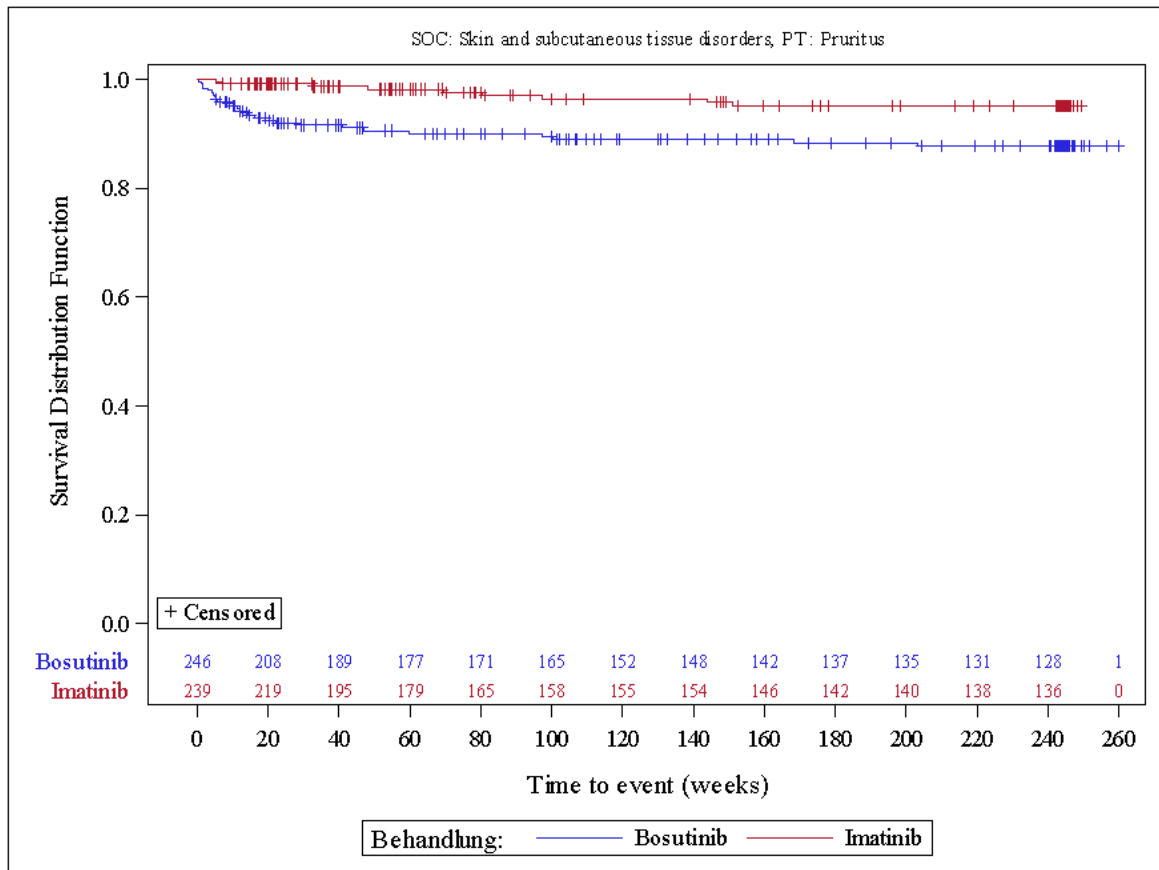


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus der Studie BFORE (mITT-Population)

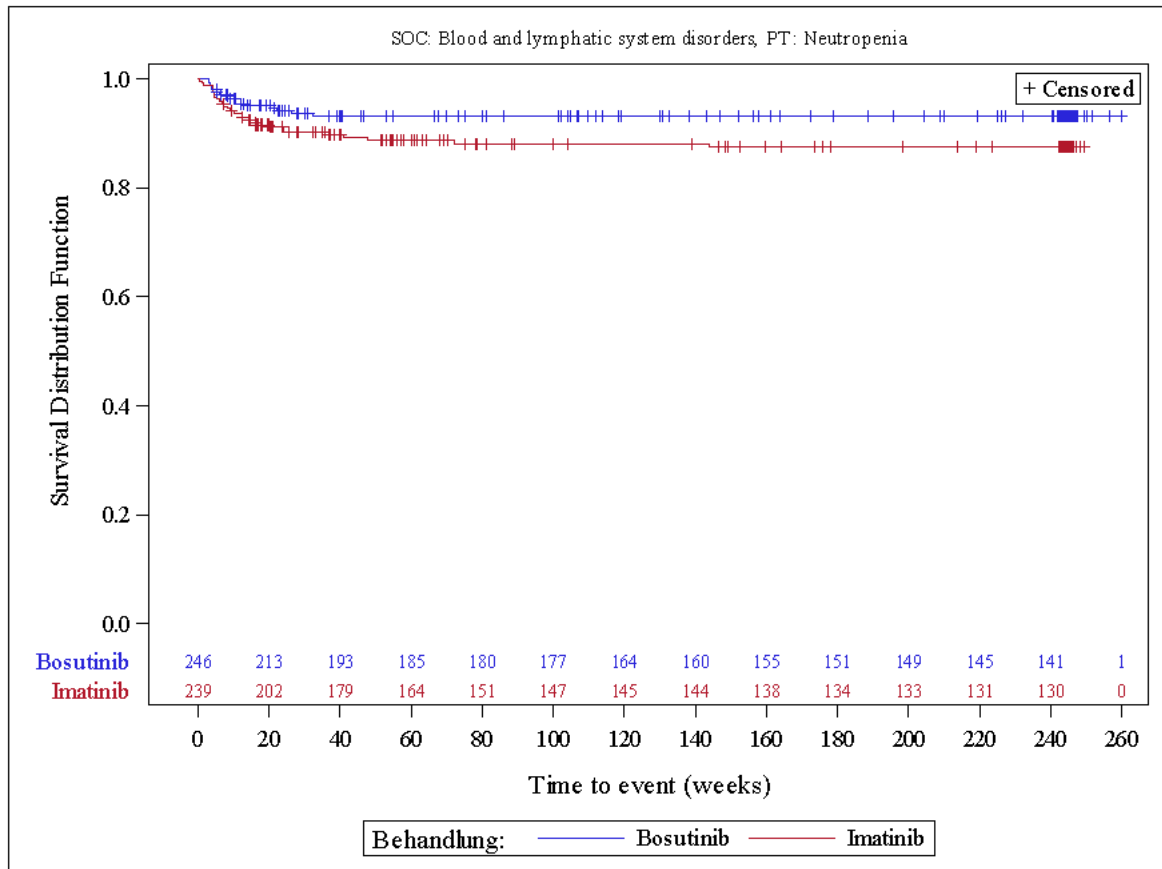


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Neutropenie aus der Studie BFORE (mITT-Population)

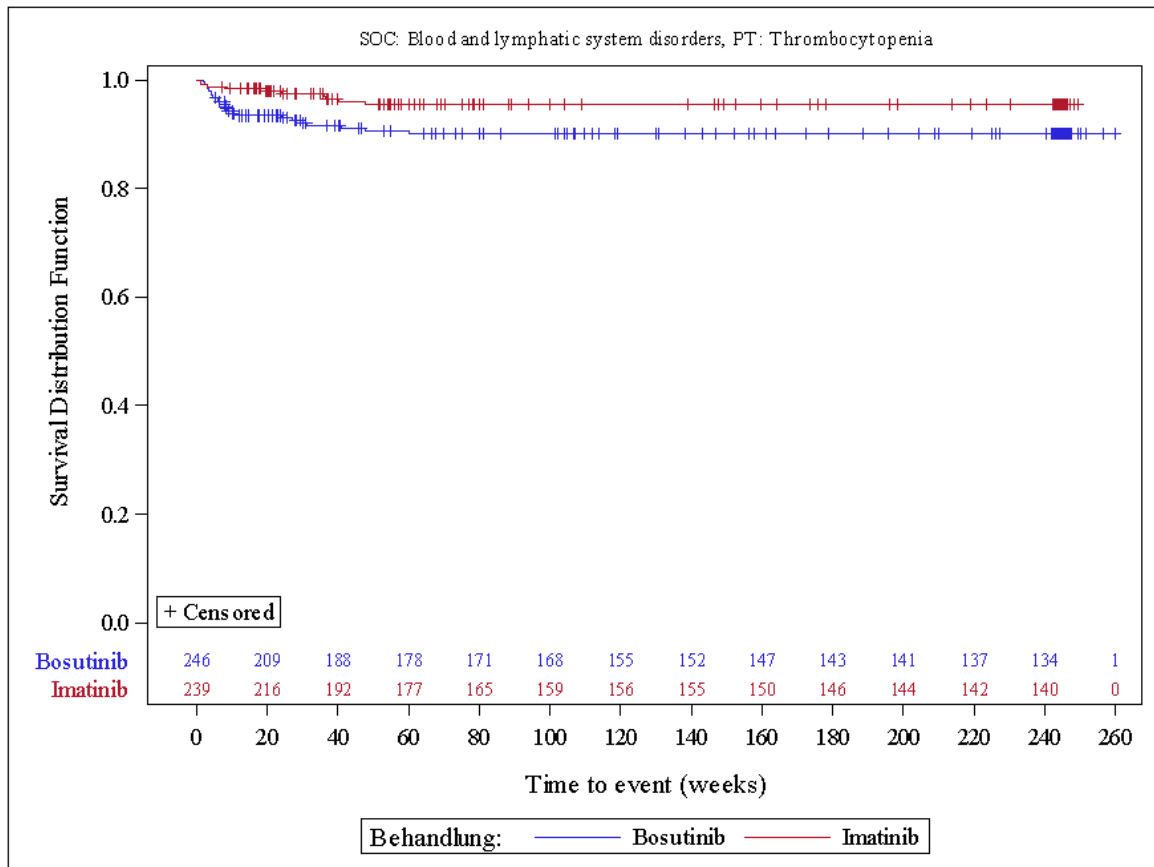


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Thrombozytopenie aus der Studie BFORE (mITT-Population)

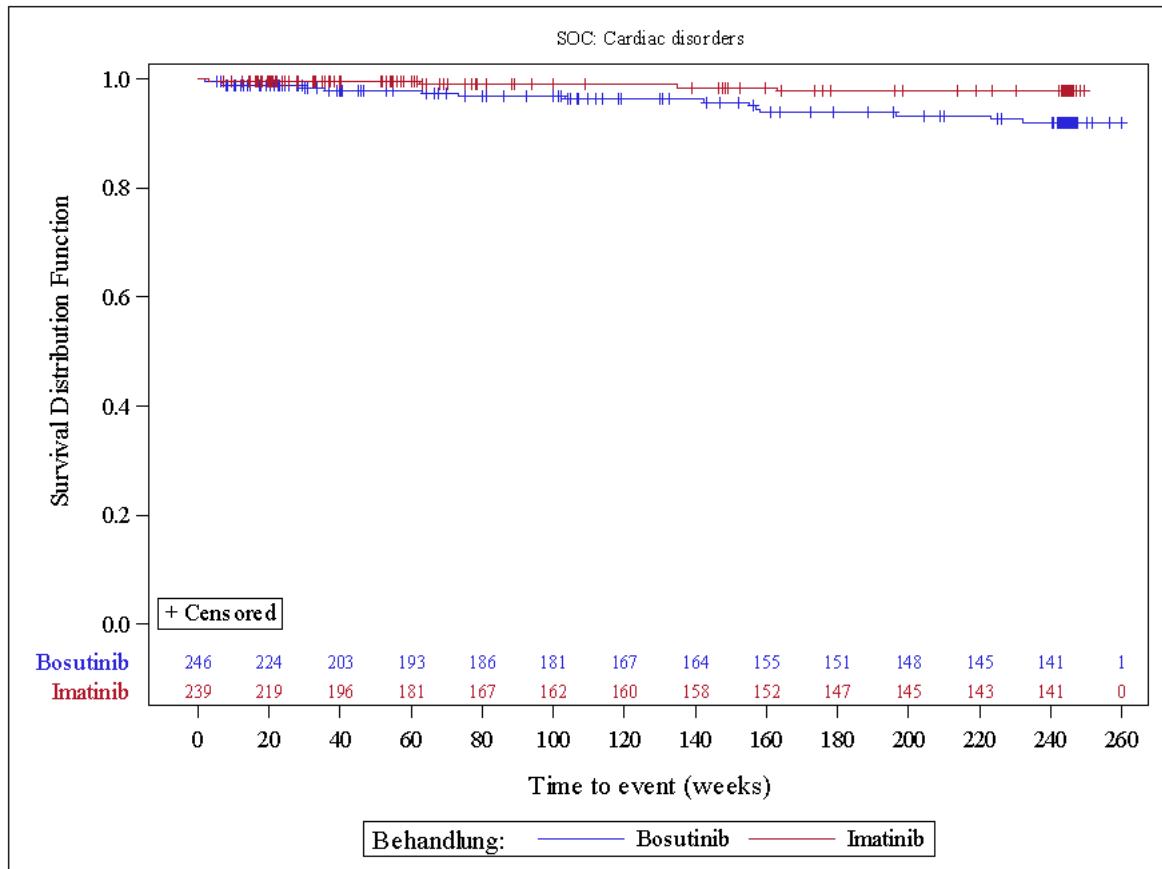


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Herzerkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population)

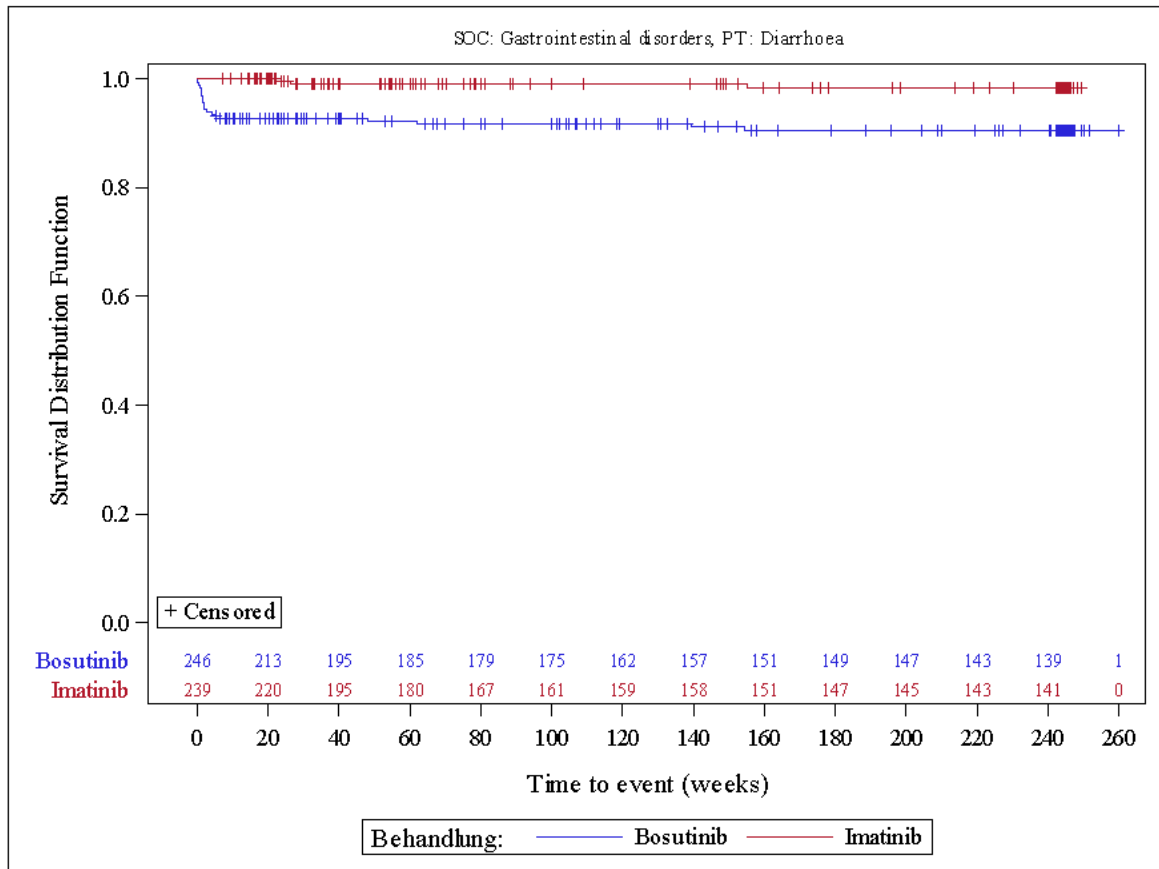


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Diarrhö aus der Studie BFORE (MITT-Population)

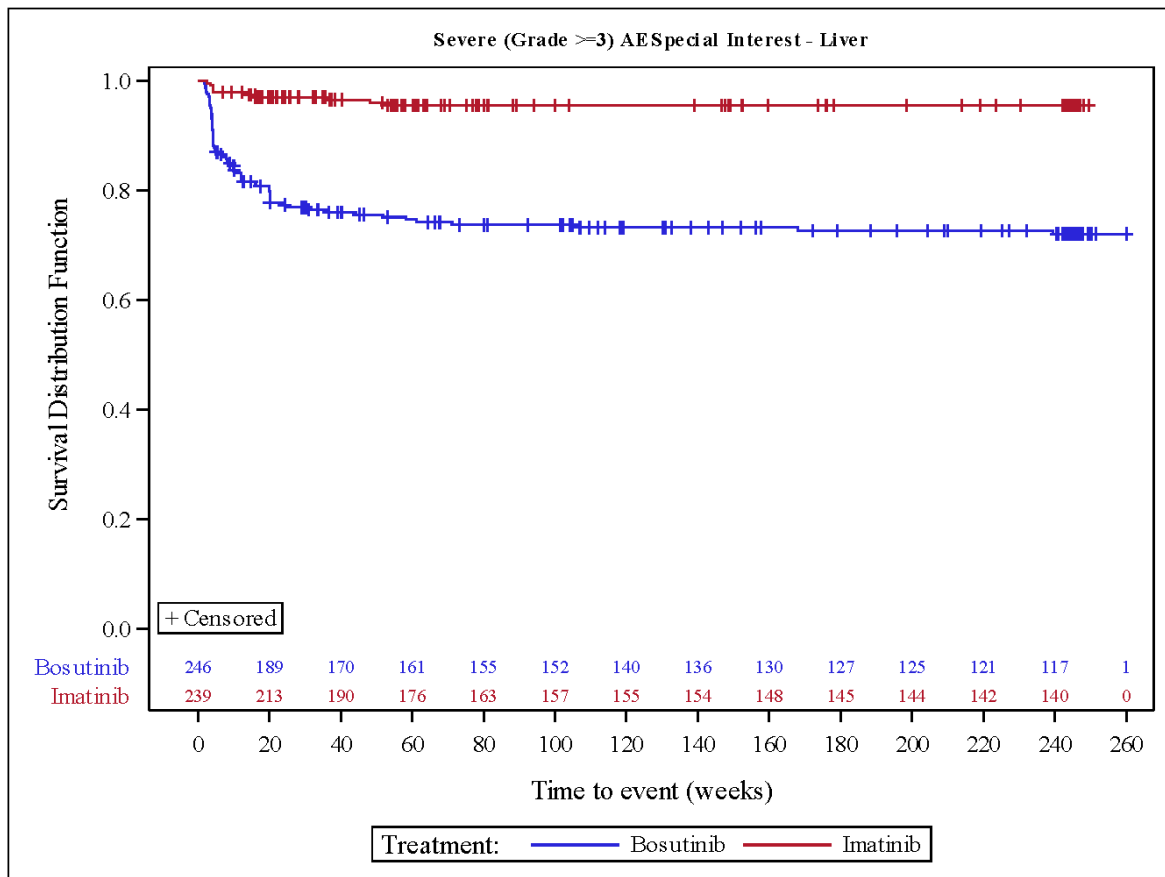


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der CMQ Beeinträchtigung der Leberfunktion aus der Studie BFORE (mITT-Population)

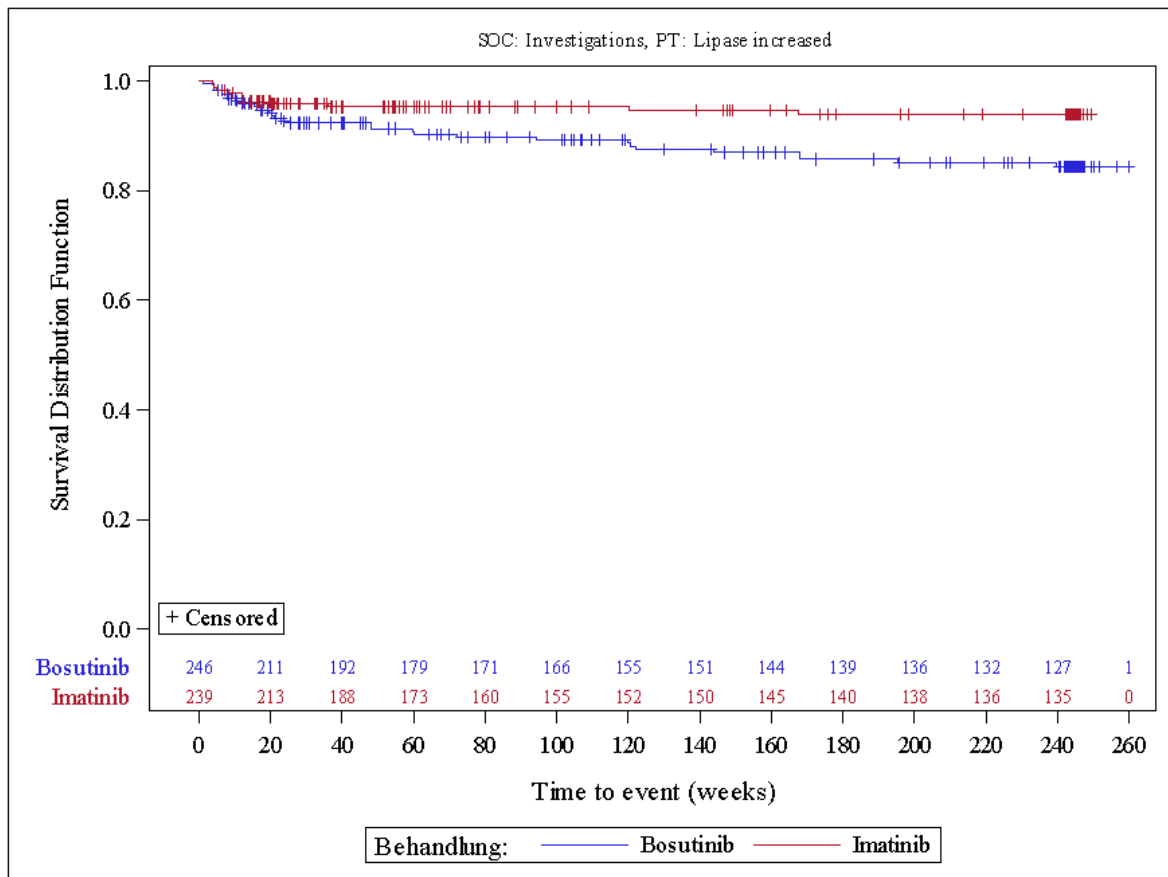


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus der Studie BFORE (mITT-Population)

B.4 Subgruppenanalysen

Für die Subgruppen Patientinnen und Patienten < 65 Jahre und ≥ 65 Jahre und den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie BFORE sind im Dossier des pU keine Kaplan-Meier-Kurven vorhanden.

Anhang C Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse (SOCs / PTs) dargestellt, die bei mindestens 1 der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
BFORE		
Gesamtrate UEs^c	243 (89,8)	236 (98,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	112 (45,5)	111 (46,4)
Anämie	53 (21,5)	56 (23,4)
Leukopenie	10 (4,1)	17 (7,1)
Neutropenie	27 (11,0)	45 (18,8)
Thrombozytopenie	60 (24,4)	30 (12,6)
Herzerkrankungen	34 (13,8)	24 (10,0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	20 (8,1)	14 (5,9)
Augenerkrankungen	39 (15,9)	114 (47,7)
Bindehautblutung	2 (0,8)	17 (7,1)
Trockenes Auge	3 (1,2)	16 (6,7)
Augenlidödem	3 (1,2)	24 (10,0)
Tränensekretion verstärkt	1 (0,4)	16 (6,7)
Periorbitalödem	4 (1,6)	41 (17,2)
Sehen verschwommen	5 (2,0)	13 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	208 (84,6)	162 (67,8)
Bauch aufgetrieben	12 (4,9)	7 (2,9)
Abdominalschmerz	56 (22,8)	23 (9,6)
Schmerzen Oberbauch	24 (9,8)	26 (10,9)
Obstipation	34 (13,8)	17 (7,1)
Diarrhö	184 (74,8)	95 (39,7)
Dyspepsie	26 (10,6)	24 (10)
Gastroösophageale Refluxerkrankung	8 (3,3)	14 (5,9)
Hämorrhoiden	12 (4,9)	4 (1,7)
Übelkeit	90 (36,6)	96 (40,2)
Zahnschmerzen	13 (5,3)	5 (2,1)
Erbrechen	51 (20,7)	46 (19,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	127 (51,6)	132 (55,2)
Asthenie	31 (12,6)	20 (8,4)
Gesichtsödem	7 (2,8)	14 (5,9)
Ermüdung	53 (21,5)	48 (20,1)
Grippeähnliche Erkrankung	15 (6,1)	5 (2,1)
Thoraxschmerz nicht kardialen Ursprungs	12 (4,9)	11 (4,6)
Ödem peripher	18 (7,3)	38 (15,9)
Fieber	40 (16,3)	29 (12,1)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (8,1)	7 (2,9)
Erkrankungen des Immunsystems	7 (2,8)	10 (4,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	149 (60,6)	137 (57,3)
Bronchitis	18 (7,3)	7 (2,9)
Konjunktivitis	5 (2,0)	10 (4,2)
Folikulitis	10 (4,1)	2 (0,8)
Gastroenteritis	14 (5,7)	16 (6,7)
Grippe	23 (9,3)	13 (5,4)
Nasopharyngitis	32 (13,0)	22 (9,2)
Pneumonie	12 (4,9)	8 (3,3)
Sinusitis	12 (4,9)	7 (2,9)
Infektion der oberen Atemwege	35 (14,2)	30 (12,6)
Harnwegsinfektion	26 (10,6)	18 (7,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	53 (21,5)	32 (13,4)
Untersuchungen	164 (66,7)	136 (56,9)
Alaninaminotransferase erhöht	80 (32,5)	14 (5,9)
Amylase erhöht	21 (8,5)	7 (2,9)
Aspartataminotransferase erhöht	62 (25,2)	17 (7,1)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	13 (5,3)	7 (2,9)
Bilirubin im Blut erhöht	15 (6,1)	6 (2,5)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	12 (4,9)	31 (13,0)
Kreatinin im Blut erhöht	18 (7,3)	22 (9,2)
Elektrokardiogramm QT verlängert	4 (1,6)	10 (4,2)
Lipase erhöht	49 (19,9)	28 (11,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	5 (2,0)	12 (5,0)
Thrombozytenzahl vermindert	34 (13,8)	21 (8,8)
Gewicht erhöht	8 (3,3)	16 (6,7)
Leukozytenzahl erniedrigt	7 (2,8)	16 (6,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	77 (31,3)	75 (31,4)
Appetit vermindert	30 (12,2)	15 (6,3)
Hyperglykämie	6 (2,4)	11 (4,6)
Hyperurikämie	10 (4,1)	4 (1,7)
Hypokalaemie	5 (2,0)	20 (8,4)
Hypophosphatämie	5 (2,0)	16 (6,7)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	98 (39,8)	145 (60,7)
Arthralgie	46 (18,7)	41 (17,2)
Rueckenschmerzen	28 (11,4)	23 (9,6)
Knochenschmerzen	8 (3,3)	16 (6,7)
Muskelspasmen	8 (3,3)	73 (30,5)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	10 (4,1)	10 (4,2)
Myalgie	11 (4,5)	41 (17,2)
Schmerz in einer Extremität	25 (10,2)	35 (14,6)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (11,4)	19 (7,9)
Erkrankungen des Nervensystems	92 (37,4)	84 (35,1)
Schwindelgefühl	23 (9,3)	21 (8,8)
Kopfschmerzen	54 (22,0)	38 (15,9)
Psychiatrische Erkrankungen	42 (17,1)	40 (16,7)
Angst	13 (5,3)	12 (5)
Depression	8 (3,3)	13 (5,4)
Schlaflosigkeit	18 (7,3)	16 (6,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	36 (14,6)	29 (12,1)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	28 (11,4)	24 (10,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	94 (38,2)	62 (25,9)
Husten	29 (11,8)	24 (10,0)
Dyspnoe	28 (11,4)	13 (5,4)
Epistaxis	11 (4,5)	7 (2,9)
Schmerzen im Oropharynx	17 (6,9)	9 (3,8)
Pleuraerguss	12 (4,9)	5 (2,1)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	133 (54,1)	98 (41,0)
Alopezie	14 (5,7)	12 (5,0)
Trockene Haut	20 (8,1)	14 (5,9)
Erythem	13 (5,3)	5 (2,1)
Nächtliche Schweissausbrüche	5 (2,0)	14 (5,9)
Pruritus	27 (11,0)	9 (3,8)
Ausschlag	59 (24,0)	34 (14,2)
Ausschlag makulo-papulös	12 (4,9)	13 (5,4)
Gefässerkrankungen	49 (19,9)	44 (18,4)
Hypertonie	24 (9,8)	24 (10,0)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
SOC ^b PT ^b		
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen, c. unter Ausschluss der progressassoziierten UE (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse		

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
SOC ^b PT ^b		
BFORE		
Gesamtrate SUEs ^c	91 (37,0)	65 (27,2)
Herzerkrankungen	17 (6,9)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	20 (8,1)	9 (3,8)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	23 (9,3)	24 (10,0)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen. c. unter Ausschluss der progressassoziierten UE (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie)		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige schwere UEs^a (CTCAE \geq 3) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
BFORE		
Gesamtrate schwere UEs^c (CTCAE \geq 3)	182 (74,0)	138 (57,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	38 (15,4)	52 (21,8)
Anämie	11 (4,5)	14 (5,9)
Neutropenie	16 (6,5)	28 (11,7)
Thrombozytopenie	23 (9,3)	10 (4,2)
Herzerkrankungen	15 (6,1)	4 (1,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	36 (14,6)	14 (5,9)
Diarrhö	22 (8,9)	3 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	20 (8,1)	25 (10,5)
Untersuchungen	104 (42,3)	53 (22,2)
Alaninaminotransferase erhöht	51 (20,7)	4 (1,7)
Aspartataminotransferase erhöht	24 (9,8)	5 (2,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	5 (2,0)	10 (4,2)
Lipase erhöht	32 (13,0)	13 (5,4)
Thrombozytenzahl vermindert	15 (6,1)	5 (2,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (7,7)	14 (5,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	11 (4,5)	9 (3,8)
Gefäßerkrankungen	17 (6,9)	12 (5,0)
Hypertonie	12 (4,9)	10 (4,2)
a. Ereignisse, die bei \geq 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind. b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen c. unter Ausschluss der progressassoziierten UE (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie)		
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
BFORE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs^c	62 (25,2)	33 (13,8)
Untersuchungen	29 (11,8)	7 (2,9)
Alaninaminotransferase erhöht	13 (5,3)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhöht	7 (2,8)	0 (0)
Lipase erhöht	5 (2,0)	1 (0,4)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,4)	2 (0,8)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,4)	1 (0,4)
Transaminasen erhöht	1 (0,4)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (2,4)	6 (2,5)
Diarrhoe	4 (1,6)	3 (1,3)
Abdominalschmerz	0 (0)	2 (0,8)
Uebelkeit	1 (0,4)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,2)	6 (2,5)
Neutropenie	3 (1,2)	1 (0,4)
Thrombozytopenie	2 (0,8)	3 (1,3)
Leukopenie	1 (0,4)	1 (0,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,6)	3 (1,3)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,6)	1 (0,4)
Pneumonie	2 (0,8)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,0)	1 (0,4)
Pleuraerguss	2 (0,8)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	5 (2,1)
Myalgie	0 (0)	3 (1,3)
Muskelspasmen	0 (0)	2 (0,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	4 (1,7)
Ausschlag	0 (0)	2 (0,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	3 (1,3)
Gesichtsoedem	0 (0)	2 (0,8)
Herzerkrankungen	3 (1,2)	0 (0)
Augenerkrankungen	0 (0)	2 (0,8)
Periorbitaloedem	0 (0)	2 (0,8)

Tabelle 27: Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 239
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,4)
Hepatitis	1 (0,4)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,4)	2 (0,8)
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen	2 (0,8)	0 (0)
Unbeabsichtigte Schwangerschaft	2 (0,8)	0 (0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,4)	1 (0,4)

a. Ereignisse, die bei > 1 Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.
 b. MedDRA-Version 23.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 c. unter Ausschluss der progressassoziierten UE (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie)
 k. A.: keine Angabe; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang D Weitere Ergebnisse zur EQ-5D VAS

Tabelle 28: Ergebnisse (Morbidity – ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p- Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BFORE					
Morbidity					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b ≥ 7 Punkte	246	221,6 [84,7; n. b.] 110 (44,7)	241	n. e. [108,3; n. b.] 100 (41,5)	1,07 [0,82; 1,41]; 0,610
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^b ≥ 10 Punkte	246	240,6 [110,3; n. b.] 103 (41,9)	241	n. e. [132,9; n. b.] 94 (39,0)	1,04 [0,78; 1,38]; 0,784
a. Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test, jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region b. Patientinnen und Patienten mit einer Verschlechterung um ≥ 7 bzw. ≥ 10 Punkte auf einer 100-Punkte-Skala. EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala					

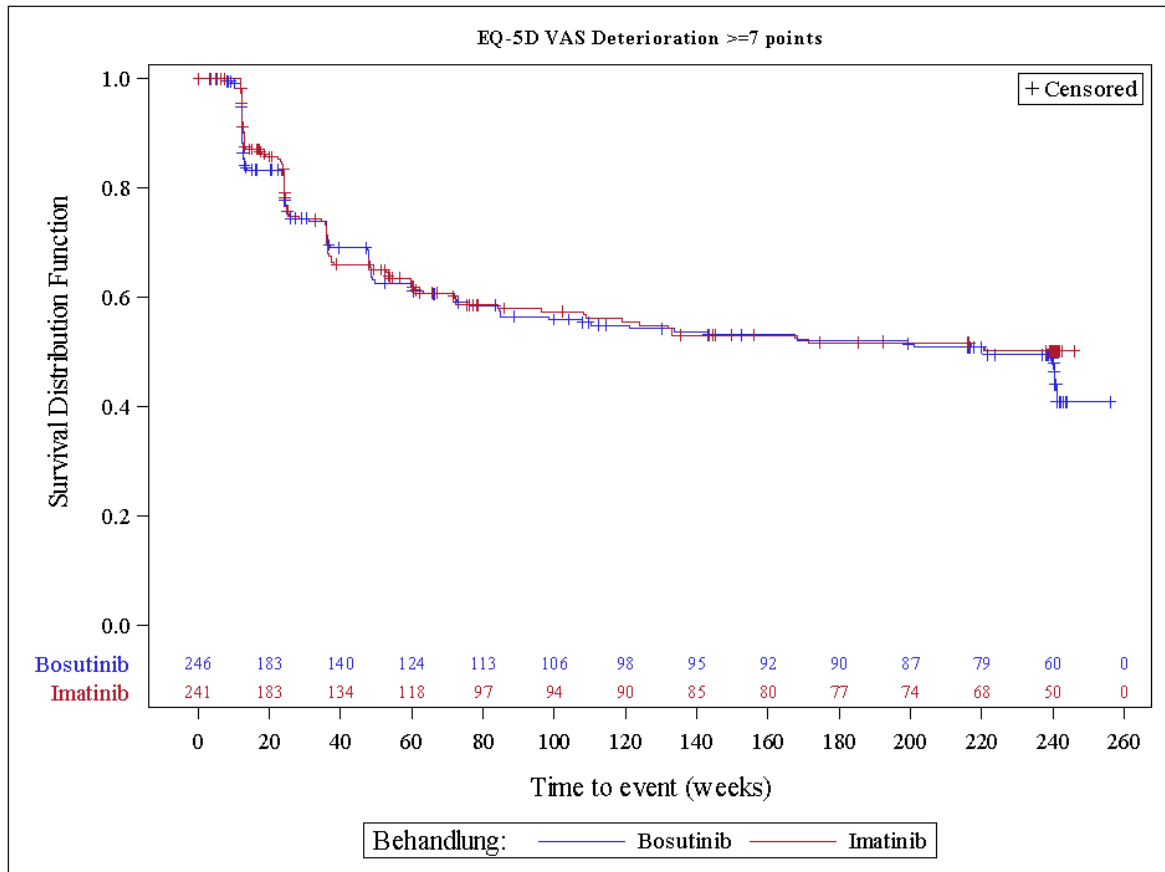


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 7 Punkte) aus der Studie BFORE (mITT-Population)

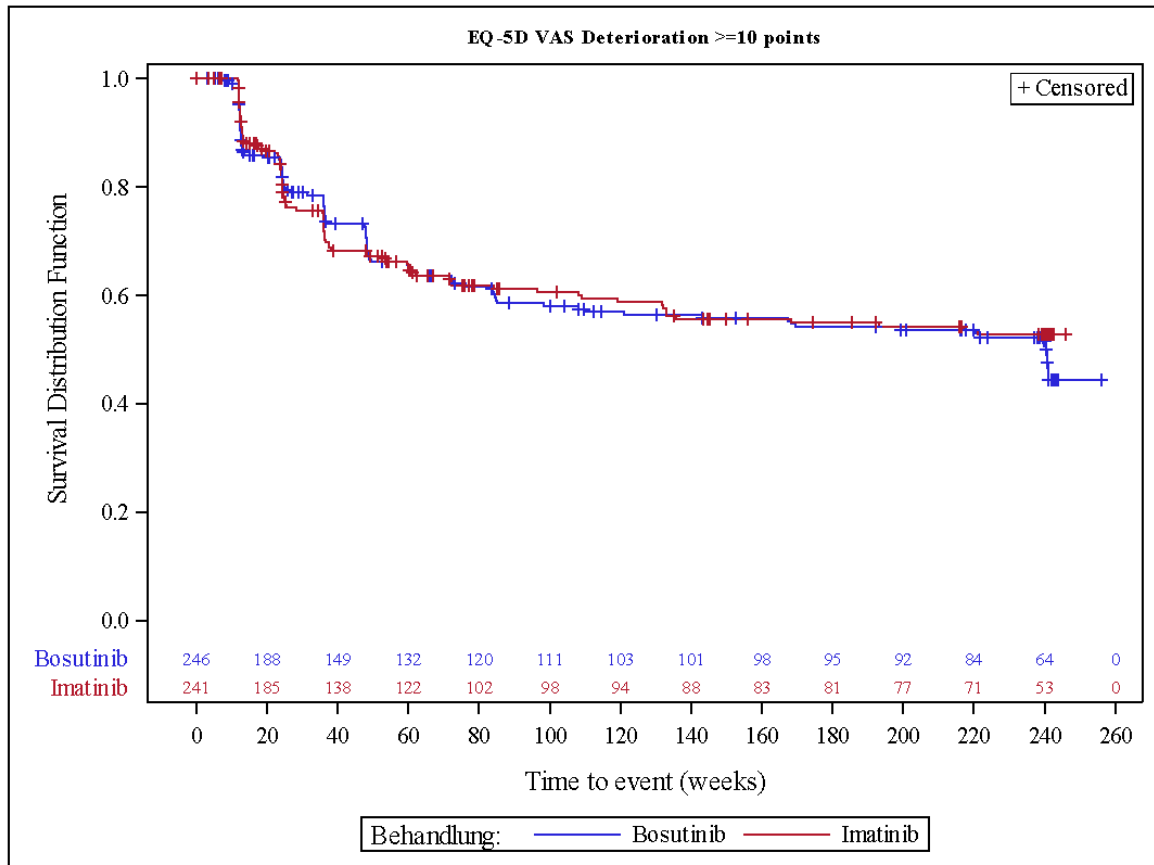


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS; Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte) aus der Studie BFORE (mITT-Population)

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines medizinisch-fachlichen Beraters erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?