



**über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):**

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

**Bosutinib**

Vom 17. Oktober 2013

**Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss.....</b>	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	4
3. Bürokratiekosten.....	9
4. Verfahrensablauf .....	10
5. Beschluss .....	12
6. Anhang .....	19
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	19
<b>B. Bewertungsverfahren.....</b>	<b>24</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	24
2. Bewertungsentscheidung.....	24
2.1 Nutzenbewertung .....	24
2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels .....	24
2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	24
2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25
2.1.4 Therapiekosten.....	25
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>26</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	27
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	29
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	30
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	30
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	31
5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	31
5.2 Stellungnahme Leukämie-Online / leukaNET e.V .....	86
5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	95

5.4	Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa).....	106
5.5	Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie .....	113
5.6	Stellungnahme ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH.....	128
<b>D.</b>	<b>Anlagen</b> .....	<b>133</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	133

## A. Tragende Gründe und Beschluss

### 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 50 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß Kapitel 5 § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend Kapitel 5 § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die gesetzliche Grenze von 50 Millionen Euro überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V). Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## 2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bosutinib ist der 1. Mai 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 VerfO am 29. April 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Bosutinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G13-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 bis 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Bosutinib nicht abgestellt.

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

### 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

#### Ausmaß des Zusatznutzens

Zur Beantwortung der Fragestellung zum Ausmaß des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der Zulassungsstudie 3160A4-200-WW (im Folgenden 200 WW), der supportiven Studie 3160A4-3000-WW und Daten aus dem Compassionate Use vor. Die Studie 3160A4-3000-WW wurde nicht zur Nutzenbewertung herangezogen, da ausschließlich therapienaive Patienten eingeschlossen wurden und die Studie damit nicht zulassungskonform ist. Die Daten zu den Patienten im Compassionate Use sind für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht verwertbar.

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib wird die Studie 200 WW zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-II-Studie. Die Zulassungspopulation von Bosutinib wurde *post-hoc* als Subpopulation von 52 Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand (im Folgenden Zielpopulation), aus den insgesamt 546 CML-Patienten der Gesamtstudienpopulation gebildet. Bei diesen Patienten hatte Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt, und die jeweils übrigen zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren wurden nicht als angemessene Behand-

lungsoptionen angesehen. Diese 52 Patienten wurden anhand der Therapielinie und der CML-Phase in Anlehnung an das Zulassungsverfahren drei Kohorten zugeordnet. Die drei Kohorten bestehen aus 1) Patienten in der chronischen Phase (CP) in der CML-Zweitlinientherapie, 2) Patienten in der CP in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie, 3) Patienten der fortgeschrittenen Phasen der CML, unterteilt in akzelerierte Phase (AP) und Blastenkrise (BK).

Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten sowie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der Studie 200 WW gezeigten Effekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.

Zusammenfassend wird das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, liegt ein Zusatznutzen vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

#### Begründung:

Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die niedrigen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die fehlende Kontrollgruppe in der Studie. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.

#### Mortalität

Für die Zielpopulation wurde der Endpunkt „Gesamtüberleben“ ausgewertet. In der CP starben in der Zweitlinientherapie 6 Patienten (40 %) und in der Dritt- bzw. Viertlinientherapie 5 Patienten (23,8 %); in der AP traten 3 (60 %) und in der BK 9 (81,8 %) Todesfälle auf. Es liegen keine Angaben zum medianen Gesamtüberleben in der Zielpopulation vor. Eine Kontrollgruppe liegt nicht vor. Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt damit eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.

#### Morbidität

Die folgenden in der Studie 200 WW erhobenen Endpunkte zum zytogenetischen, molekularen und hämatologischen Ansprechen werden ergänzend zum patientenrelevanten Endpunkt „Gesamtüberleben“ dargestellt.

### *Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response, CyR)*

Der primäre Endpunkt der Studie 200 WW war das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR) zu Woche 24 bei Imatinib-resistenten Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren Tyrosinkinaseinhibitor als Vorbehandlung hatten (CP-CML Zweitlinientherapie). Im Dossier wurde das kumulative MCyR berichtet, definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MCyR erreicht hat. 5 der 15 Patienten der CP-CML Zweitlinien-Kohorte der Zulassungspopulation erreichten als bestes Ansprechen unter Bosutinib ein MCyR, darunter 4 ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response, CCyR). Laut Angaben im Dossier erreichten 4 weitere Patienten ein tieferes Ansprechen als CCyR, also etwa ein komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response, CMR) oder ein gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response, MMR). Diese Patienten werden hier nicht zu den Ansprechern im Sinne des MCyR gezählt, da das Erreichen eines MMR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines MCyR oder CCyR bedingt. Von den 21 Patienten mit CML in der CP, die nach Versagen von Imatinib und einem zusätzlichen Tyrosinkinaseinhibitor der 2. Generation Bosutinib erhalten hatten, und für die die Gabe eines weiteren Tyrosinkinaseinhibitor nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen wurde, zeigten 6 Patienten als bestes Ansprechen ein MCyR, darunter 4 Patienten ein CCyR. 2 von 5 Patienten in der AP und 2 von 11 Patienten in der BK erreichten als bestes Ansprechen ein CCyR. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.

### *Molekulares Ansprechen (Molecular Response, MR)*

Das kumulative gute molekulare Ansprechen war definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MMR erreichte oder ein zu Studienbeginn vorliegendes MMR aufrechterhalten konnte. Insgesamt liegen nur geringe Fallzahlen zum MMR für die Zielpopulation vor. 4 der 15 Patienten (26,7 %) in der CP Zweitlinie und 3 der 21 Patienten (14,3 %) in der CP Dritt- und Viertlinie erreichten ein MMR. 1 Patient in der AP (20 %) erreichte unter Bosutinib ein CMR und konnte dieses bis zum Datenschnitt über 92 Wochen aufrechterhalten, ohne die Therapie abzubrechen. Kein Patient in der BK erreichte ein MMR. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

### *Hämatologisches Ansprechen (Haematologic Response, HR)*

Das kumulative komplette hämatologische Ansprechen ist definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung mit Bosutinib ein komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Haematologic Response, CHR) erreichte oder ein zu Studienbeginn vorliegendes CHR aufrechterhalten konnte. Das CHR ist durch eine Normalisierung des Blutbildes und, wenn vorhanden, eine Rückbildung der Splenomegalie gekennzeichnet und stellt die Mindestanforderung an das Ansprechen auf die Therapie dar<sup>1</sup>. 7 der 21 Patienten in der Kohorte CP Dritt- bzw. Viertlinie, die kein MCyR oder besser erreicht hatten, erreichten ein CHR. Daten zu den Patienten in den anderen Kohorten liegen nicht vor. Jeweils 1 Patient der AP- und BK-CML erreichte ein gutes hämatologisches Ansprechen aber kein tieferes Ansprechen im Sinne eines MMR oder MCyR. Daten zu den Patienten der Zweitlinien-Kohorte liegen nicht vor. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen

---

<sup>1</sup> Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27 (35): 6041-51.

der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.

### *Progressionsfreies Überleben (PFS)*

Bei diesem Endpunkt handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten. Die Progression ist definiert als: Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise, als Erhöhung der Leukozytenzahl (Verdopplung über einen Zeitraum von  $\geq 1$  Monat, mit einer Leukozytenzahl  $> 20 \times 10^9/l$ , Bestätigung mindestens eine Woche später), Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %.

Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher. Die Vermeidung der Transformation ist daher ein bedeutendes Therapieziel.

Für die Zielpopulation liegen keine Daten zum PFS vor. Somit kann auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.

### Lebensqualität

In Studie 200 WW wurden für die Gesamtpopulation Daten zur Lebensqualität anhand eines generischen Fragebogens (EQ-5D) und eines krankheitsspezifischen Fragebogens (FACT-Leu) erhoben.

Allerdings liegen für die Zielpopulation keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor.

### Nebenwirkungen

Den positiven Effekten von Bosutinib stehen unerwünschte Ereignisse gegenüber.

In der Studie 200 WW kam es bei 100 % der Patienten zu mindestens einem unerwünschten Ereignis. Am häufigsten traten in der Zielpopulation gastrointestinale unerwünschte Ereignisse (92,3 %) auf, darunter insbesondere Diarrhoe bei 40 Patienten (76,9 %) und Übelkeit bei 22 Patienten (42,3 %), Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 25 Patienten (48,1 %), darunter insbesondere Thrombozytopenie bei 15 Patienten (28,8 %), und bei 16 Patienten (30,8 %) allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort, insbesondere Fieber bei 14 Patienten (26,9 %).

Bei 28 Patienten (53,8 %) kam es zu mindestens einem schwerwiegenden unerwünschten Ereignis, insbesondere kardiale Ereignisse bei 11 Patienten (21,2 %) und Infektionen bei 10 Patienten (19,2 %). Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 3 und 4 traten bei 36 Patienten (69,2 %) auf, am häufigsten Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems bei 18 Patienten (34,6 %).

13 Patienten (25,0 %) brachen die Behandlung mit Bosutinib aufgrund unerwünschter Ereignisse ab. Die häufigsten Gründe waren: kardiale Ereignisse bei 4 Patienten (7,7 %), erhöhte Leberenzymwerte bei 2 Patienten (3,8 %) sowie Thrombozytopenien und Neutropenien bei 2 Patienten (3,8 %).

In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich

der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der beschriebenen Limitationen der Studie nicht getroffen werden. Auch die EMA adressiert im Bewertungsbericht den Mangel an Daten zur langfristigen Sicherheit und fordert die Nachreichung entsprechender Daten zur Sicherheit einer Therapie mit Bosutinib.

In der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Ergebnisse kommt der G-BA ausgehend von der Zulassung und den in den vorgenannten Studien/Fallserien beobachteten erwünschten und unerwünschten Wirkungen, sowie unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen, der mündlichen Anhörung als auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, zu folgender Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens: ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.

### **Befristung**

Die Geltungsdauer einer bedingten Zulassung beträgt ein Jahr und kann jährlich verlängert werden (vgl. Art. 14 Abs. 7 VO 726/2004 i.V.m. Art. 6 Abs. 1 VO 507/2006).

Vor dem Hintergrund, dass der pharmazeutische Unternehmer verpflichtet ist, der EMA weitere umfassende klinische Daten über die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit des Arzneimittels Bosulif® zur Prüfung vorzulegen, die für die Bewertung des Zusatznutzens des Arzneimittels gemäß § 35a SGB V relevant sein können, ist die Befristung des Beschlusses gerechtfertigt. Sie ermöglicht eine zeitnahe Einbeziehung der aufgrund der bedingten Zulassung gegenüber der Zulassungsbehörde zu erbringenden Nachweise hinsichtlich Unbedenklichkeit und Wirksamkeit in die Nutzenbewertung des Arzneimittels nach § 35a SGB V. Hierfür wird eine Frist von fünf Jahren als angemessen erachtet. Bezüglich der zu erbringenden Nachweise fordert die EMA, dass weitere Daten zu Wirksamkeits- und Sicherheitsendpunkten von Studien, u. a. einer Studie mit *a priori* geplantem Einsatz von Bosutinib als Last-Line-Therapie, vorgelegt werden. Diese Daten sind dem G-BA für eine erneute Befassung vorzulegen.

Gemäß § 3 Nr. 7 AM-NutzenV i.V.m. 5. Kapitel § 1 Absatz 2 Nr. 6 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung von Bosutinib erneut, wenn die Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pharmazeutische Unternehmer spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Nachweis des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib einzureichen (5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO). Eine Fristverlängerung kann grundsätzlich gewährt werden, sofern begründet und nachvollziehbar dargelegt wird, dass der Zeitraum der Befristung von fünf Jahren nicht ausreichend ist.

Die Möglichkeit, dass eine Nutzenbewertung von Bosutinib aus anderen Gründen (vgl. § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 2 VerfO) zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführt werden kann, bleibt hiervon unberührt.

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

Zielpopulation: ca. 380 bis 500 Patienten

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl sowie die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben der Zielpopulation zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.



### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Seitens der EMA werden im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht (EPAR) Myelosuppression, hepatische, gastrointestinale, kardiale und immunologische Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten. Im Beschluss wird daher bei den Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung auf diese unerwünschte Ereignisse hingewiesen, um diese zu vermeiden, frühzeitig zu erkennen und einen schwerwiegenden Verlauf zu verhindern.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten, hier insbesondere der Seltenheit der Erkrankung, der Abgrenzung der Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet und der Komplexität der Behandlung sollte die Einleitung und Überwachung der Therapie durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2013).

#### Kosten der Arzneimittel:

Die empfohlene Dosierung von Bosutinib beträgt 500 mg pro Tag entsprechend der Fachinformation.

#### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der in der Zulassungsstudie in den Vergleichsarmen angewendeten Therapien entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Regelmäßige Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, oder ärztliche Honorarleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen, werden nicht berücksichtigt.

## **3. Bürokratiekosten**

Durch die im Beschluss enthaltenen Regelungen entstehen keine Informationspflichten für Leistungserbringerinnen und Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO. Daher entstehen auch keine Bürokratiekosten.

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH hat mit Schreiben vom 30. Oktober 2012, eingegangen am 1. November 2012, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV angefordert. Das Beratungsgespräch fand am 9. Januar 2013 statt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach Kapitel 5 § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer am 8. April 2013 vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. April 2013 das Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim G-BA eingereicht. Maßgeblicher Zeitpunkt für das erstmalige Inverkehrbringen gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO des Wirkstoffs Bosutinib ist der 1. Mai 2013.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. August 2013 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. August 2013.

Die mündliche Anhörung fand am 9. September 2013 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Oktober 2013 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
AG § 35a	18. Dezember 2012	Beratung der Fragen aus der Beratungsanforderung nach § 8 AM-NutzenV
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2013	Beratung und Konsentierung der Antworten zur Beratungsanforderung
Unterausschuss Arzneimittel	28. Mai 2013	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2013	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. September 2013	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2013	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. September 2013 1. Oktober 2013	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Oktober 2013	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Oktober 2013	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## 5. 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**

Vom 17. Oktober 2013

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bosutinib wie folgt ergänzt:**

## Bosutinib

Beschluss vom: 17. Oktober 2013

In Kraft getreten am: 17. Oktober 2013

BAnz AT 14.11.2013 B5

### Zugelassenes Anwendungsgebiet

Bosulif® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

### Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels

Bosutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

### Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

### Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Bosutinib in der chronischen Phase (CP)				Bosutinib in der fortgeschrittenen CML			
Zweitlinientherapie		Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)	
<b>Mortalität</b>							
<b>Gesamtüberleben<sup>2</sup></b>							
N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)
15	6 (40,0 %)	21	5 (23,8 %)	5	3 (60,0 %)	11	9 (81,8 %)

Bosutinib in der chronischen Phase (CP)				Bosutinib in der fortgeschrittenen CML			
Zweitlinientherapie		Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)	
<b>Morbidität</b>							
N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)
<b>Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)</b>							
15	5 (33,3 %)	21	6 (28,6 %)	5	2 (40,0 %)	11	2 (18,2 %)
- Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)							
15	4 (26,7 %)	21	4 (19,0 %)	5	2 (40,0 %)	11	2 (18,2 %)
<b>Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)</b>							
15	4 (26,7 %)	21	3 (14,3 %)	5	1 (20,0 %)	11	0
<b>Hämatologisches Ansprechen (HR): komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR)<sup>3</sup></b>							
15	k. A.	21	7 (33,3 %)	5	k. A.	11	k. A.
<b>Progressionsfreies Überleben<sup>4</sup></b>							
N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS	N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS	N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS	N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS
15	k. A.	21	k. A.	5	k. A.	11	k. A.
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>							
<b>Allgemeiner Gesundheitsstatus (EQ-5D)</b>							
Für die Zielpopulation sind keine verwertbaren Daten verfügbar.							
<b>Fact-Leu</b>							
Für die Zielpopulation sind keine verwertbaren Daten verfügbar.							

Bosutinib in der chronischen Phase (CP)				Bosutinib in der fortgeschrittenen CML				Bosutinib (Zielpopulation, gesamt)	
Zweitlinien-therapie		Dritt- bzw. Viertlinien-therapie		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)			
<b>Nebenwirkungen</b>									
N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)
<b>Gesamtrate UE</b>									
15	15 (100 %)	21	21 (100 %)	5	5 (100 %)	11	11 (100 %)	52	52 (100 %)
<b>Gesamtrate SUE</b>									
15	6 (40,0 %)	21	10 (47,6 %)	5	4 (80,0 %)	11	8 (72,7 %)	52	28 (53,8 %)
<b>UE der CTCAE-Grade 3 und 4</b>									
15	11 (73,3 %)	21	12 (57,1 %)	5	5 (100 %)	11	8 (72,7 %)	52	36 (69,2 %)
<b>Therapieabbrüche aufgrund UE</b>									
15	4 (26,7 %)	21	5 (23,8 %)	5	1 (20,0 %)	11	3 (27,3 %)	52	13 (25,0 %)
<b>Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse</b>									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
15	6 (40,0 %)	21	9 (42,9 %)	5	4 (80,0 %)	11	6 (54,5 %)	52	25 (48,1 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems CTCAE-Grade 3 und 4									
15	5 (33,3 %)	21	5 (23,8 %)	5	3 (60,0 %)	11	5 (45,5 %)	52	18 (34,6 %)
Leber- und Gallenerkrankungen: Erhöhte Serumtransaminasen (ALT + AST)									
15	4 (26,7 %)	21	6 (28,6 %)	5	0	11	3 (27,3 %)	52	13 (25,0 %)
Erhöhte Serumtransaminasen (CTCAE-Grade 3 und 4)									
15	0	21	3 (14,3 %)	5	0	11	0	52	3 (5,8 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
15	13 (86,7 %)	21	21 (100 %)	5	5 (100 %)	11	9 (81,8 %)	52	48 (92,3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grade 3 und 4)									
15	1 (6,7 %)	21	2 (9,5 %)	5	2 (40,0 %)	11	5 (45,5 %)	52	10 (19,2 %)
Kardiale Störungen: QTc-Verlängerung der CTCAE-Grade 3 und 4									
15	0	21	0	5	0	11	0	52	0
Immunologische Störungen: Hypersensitivität									
15	0	21	1 (4,8 %)	5	0	11	0	52	1 (1,9 %)

Verwendete Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D = Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, FACT-Leu = Leukämiespezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, HR = Hazard Ratio, k. A. = keine Angaben, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt, PFS = Progressionsfreies Überleben, QTc = Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

<sup>1</sup> Daten für die Zielpopulation der Studie 3160A4-200-WW aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>2</sup> Datenschnitt vom 28. März 2011.

<sup>3</sup> Viele Patienten erreichten ein tieferes Ansprechen als CHR, also etwa MMR oder MCyR. Diese Patienten gehen nicht in die Berechnung des CHR ein, da das Erreichen eines MMR oder MCyR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines CHR bedingt.

<sup>4</sup> Es liegen keine Angaben für die Zielpopulation vor.

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

Zielpopulation: ca. 380 bis 500 Patienten

## Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) werden im EPAR Myelosuppression, hepatische, gastrointestinale, kardiale und immunologische Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten.

Die EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif<sup>®</sup> (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. September 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf)

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

## Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Bosutinib	1 x 500 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:



Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) <sup>5</sup>	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Bosutinib	500	28	365

<sup>5</sup> Die Wirkstärke 500 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 500 mg).

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bosutinib	6 166,21 €	5 366,92 € [1,85 € <sup>6</sup> ; 797,44 € <sup>7</sup> ]

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2013

**Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:**

entfällt

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Bosutinib	69 961,64 €

## **II. Inkrafttreten**

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Oktober 2013 in Kraft.**
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2018 befristet.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



**Bundesministerium für Gesundheit**

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
Bosutinib**

**Vom 17. Oktober 2013**

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. Oktober 2013 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 8. Oktober 2013 (BAnz AT 29.10.2013 B1), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Bosutinib wie folgt ergänzt:

**Bosutinib**

Zugelassenes Anwendungsgebiet

Bosulif® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

**1. Ausmaß des Zusatznutzens des Arzneimittels**

Bosutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens:

nicht quantifizierbar

Studienergebnisse nach Endpunkten<sup>1</sup>:

Bosutinib in der chronischen Phase (CP)		Bosutinib in der fortgeschrittenen CML	
Zweitlinientherapie	Dritt- bzw. Viertlinientherapie	Akzelerierte Phase (AP)	Blastenkrise (BK)

**Mortalität**

Gesamtüberleben<sup>2</sup>

N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)	N	Todesfälle n (%)
15	6 (40,0 %)	21	5 (23,8 %)	5	3 (60,0 %)	11	9 (81,8 %)

<sup>1</sup> Daten für die Zielpopulation der Studie 3160A4-200-WW aus der Nutzenbewertung des G-BA und dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>2</sup> Datenschnitt vom 28. März 2011.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur gemäß § 2 Nr. 3 Signaturgesetz (SigG) versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



Bosutinib in der chronischen Phase (CP)				Bosutinib in der fortgeschrittenen CML			
Zweitlinientherapie		Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)	
<b>Morbidität</b>							
N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)	N	Ereignisse n (%)
Zytogenetisches Ansprechen (CyR): gutes zytogenetisches Ansprechen (MCyR)							
15	5 (33,3 %)	21	6 (28,6 %)	5	2 (40,0 %)	11	2 (18,2 %)
– Davon mit komplettem zytogenetischem Ansprechen (CCyR)							
15	4 (26,7 %)	21	4 (19,0 %)	5	2 (40,0 %)	11	2 (18,2 %)
Molekulares Ansprechen (MR): gutes molekulares Ansprechen (MMR)							
15	4 (26,7 %)	21	3 (14,3 %)	5	1 (20,0 %)	11	0
Hämatologisches Ansprechen (HR): komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR) <sup>3</sup>							
15	k. A.	21	7 (33,3 %)	5	k. A.	11	k. A.
Progressionsfreies Überleben <sup>4</sup>							
N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS	N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS	N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS	N	Anzahl der Patienten mit Progression; Medianes PFS
15	k. A.	21	k. A.	5	k. A.	11	k. A.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Allgemeiner Gesundheitsstatus (EQ-5D)

Für die Zielpopulation sind keine verwertbaren Daten verfügbar.

Fact-Leu

Für die Zielpopulation sind keine verwertbaren Daten verfügbar.

Bosutinib in der chronischen Phase (CP)				Bosutinib in der fortgeschrittenen CML				Bosutinib (Zielpopulation, gesamt)	
Zweitlinientherapie		Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)			
N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)	N	Ergebnisse n (%)
<b>Nebenwirkungen</b>									
Gesamtrate UE									
15	15 (100 %)	21	21 (100 %)	5	5 (100 %)	11	11 (100 %)	52	52 (100 %)
Gesamtrate SUE									
15	6 (40,0 %)	21	10 (47,6 %)	5	4 (80,0 %)	11	8 (72,7 %)	52	28 (53,8 %)
UE der CTCAE-Grade 3 und 4									
15	11 (73,3 %)	21	12 (57,1 %)	5	5 (100 %)	11	8 (72,7 %)	52	36 (69,2 %)
Therapieabbrüche aufgrund UE									
15	4 (26,7 %)	21	5 (23,8 %)	5	1 (20,0 %)	11	3 (27,3 %)	52	13 (25,0 %)
Häufige UE bzw. UE von besonderem Interesse									
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems									
15	6 (40,0 %)	21	9 (42,9 %)	5	4 (80,0 %)	11	6 (54,5 %)	52	25 (48,1 %)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems CTCAE-Grade 3 und 4									
15	5 (33,3 %)	21	5 (23,8 %)	5	3 (60,0 %)	11	5 (45,5 %)	52	18 (34,6 %)
Leber- und Gallenerkrankungen: Erhöhte Serumtransaminasen (ALT + AST)									
15	4 (26,7 %)	21	6 (28,6 %)	5	0	11	3 (27,3 %)	52	13 (25,0 %)
Erhöhte Serumtransaminasen (CTCAE-Grade 3 und 4)									
15	0	21	3 (14,3 %)	5	0	11	0	52	3 (5,8 %)

<sup>3</sup> Viele Patienten erreichten ein tieferes Ansprechen als CHR, also etwa MMR oder MCyR. Diese Patienten gehen nicht in die Berechnung des CHR ein, da das Erreichen eines MMR oder MCyR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines CHR bedingt.

<sup>4</sup> Es liegen keine Angaben für die Zielpopulation vor.



Bosutinib in der chronischen Phase (CP)				Bosutinib in der fortgeschrittenen CML				Bosutinib (Zielpopulation, gesamt)	
Zweitlinientherapie		Dritt- bzw. Viertlinientherapie		Akzelerierte Phase (AP)		Blastenkrise (BK)			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts									
15	13 (86,7 %)	21	21 (100 %)	5	5 (100 %)	11	9 (81,8 %)	52	48 (92,3 %)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (CTCAE-Grade 3 und 4)									
15	1 (6,7 %)	21	2 (9,5 %)	5	2 (40,0 %)	11	5 (45,5 %)	52	10 (19,2 %)
Kardiale Störungen: QTc-Verlängerung der CTCAE-Grade 3 und 4									
15	0	21	0	5	0	11	0	52	0
Immunologische Störungen: Hypersensitivität									
15	0	21	1 (4,8 %)	5	0	11	0	52	1 (1,9 %)

Verwendete Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase, AST = Aspartat-Aminotransferase, CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events, EQ-5D = Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, FACT-Leu = Leukämiespezifischer Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, HR = Hazard Ratio, k. A. = keine Angaben, n = Anzahl der Patienten mit Ereignis, N = Gesamtzahl der Patienten mit Daten zu dem entsprechenden Endpunkt, PFS = Progressionsfreies Überleben, QTc = Zeitintervall zwischen dem Start der Q-Welle und dem Ende der T-Welle, (S)UE = (schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

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

Zielpopulation: ca. 380 bis 500 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Seitens der europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) werden im EPAR Myelosuppression, hepatische, gastrointestinale, kardiale und immunologische Nebenwirkungen als unerwünschte Ereignisse von besonderer Bedeutung adressiert. Die Patienten sind über die genannten Risiken zu informieren und sorgfältig auf entsprechende Anzeichen hin zu beobachten.

Die EMA stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif® (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. September 2013):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf)

Dieses Arzneimittel wurde von der EMA unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die EMA wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie sollte durch einen in der Therapie dieser Erkrankung erfahrenen Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie erfolgen.

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Bosutinib	1 x 500 mg täglich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg) <sup>5</sup>	Menge pro Packung (Filmtabletten)	Jahresdurchschnittsverbrauch (Filmtabletten)
Bosutinib	500	28	365

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Bosutinib	6 166,21 €	5 366,92 € [1,85 € <sup>6</sup> ; 797,44 € <sup>7</sup> ]

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2013

<sup>5</sup> Die Wirkstärke 500 mg wird gemäß der empfohlenen Dosis berücksichtigt (einmal täglich 500 mg).

<sup>6</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

<sup>7</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.



Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

entfällt

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Bosutinib	69 961,64 €

II.

Inkrafttreten

1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses am 17. Oktober 2013 in Kraft.
  2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 15. Oktober 2018 befristet.
- Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf der Internetseite des Gemeinsamen Bundesausschusses unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 17. Oktober 2013

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß Kapitel 5 § 8 Nr. 1 Satz 2 VerfO für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Bosutinib ist der 1. Mai 2013. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 1 VerfO am 29. April 2013 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Bosutinib zur Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. August 2013 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf der Internetseite des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G13-01) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß Anhang A der Dossierbewertung zu Ticagrelor (Dossierbewertung A11-02, Seiten 86 bis 92) wurde bei der Nutzenbewertung von Bosutinib nicht abgestellt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Nutzenbewertung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“*

##### **2.1.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels“*

##### **2.1.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen“*



### **2.1.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2. „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“*

### **2.1.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Punkt 2 „Eckpunkte der Entscheidung“ Abschnitt 2.4 "Therapiekosten“*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

# 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib - Gemeinsamer Bundesaussch... Seite 2 von 3

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.08.2013 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(1.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>)
- [Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG \(125.8 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-315/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/92-975-315/Bewertung%20der%20Therapiekosten%20und%20Patientenzahlen%20IQWiG.pdf>)

## Stellungnahmeverfahren

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.08.2013
- Mündliche Anhörung: 09.09.2013 oder 10.09.2013

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)  
(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Bosutinib - 2013-05-01-D-064*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III Word \(155.0 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc)  
(<http://www.g-ba.de/downloads/17-98-2999/Anlage%20III.doc>)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.08.2013** elektronisch an den G-BA ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de)) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bosutinib - 2013-05-01-D-064* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln. Andere Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 09.09.2013 oder 10.09.2013 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Der genaue Termin wird den Stellungnahmeberechtigten über die Einladung bekanntgegeben. Bitte melden Sie sich bis zum 02.09.2013 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Oktober 2013). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.09.2013 um 10:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

Stand: 03.09.2013

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	22.08.2013
LeukaNET e.V.	19.08.2013
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	21.08.2013
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	22.08.2013
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie	22.08.2013
Ariad Pharmaceuticals GmbH	22.08.2013

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Pfizer Pharma GmbH	Hr. Dr. Eichhorn Hr. Dr. Kalanovic Hr. Leverkus Fr. Dr. Herzberg
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Fr. Plesnila-Frank Fr. Leyrer
Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)	Hr. Dr. Dintsios Hr. Dr. Rasch
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO)	Hr. Prof. Wörmann
Ariad Pharmaceuticals GmbH	Hr. Hoeller Hr. Hosius

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	22.08.2013
Stellungnahme zu	Bosutinib/ Bosulif®
Stellungnahme von	<i>Pfizer Pharma GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Erheblicher Zusatznutzen für Bosutinib</b></p> <p>Der G-BA hält in seiner am 1. August 2013 veröffentlichten Nutzenbewertung von Bosutinib Nachstehendes fest: „Bosutinib ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“ zur Behandlung der CML [chronische myeloische Leukämie]. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt“ (Seite 15).</p> <p>Weiterhin kommt der G-BA zu dem Schluss, dass „eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist“ (Seite 60). Die Pfizer Pharma GmbH teilt diese Auffassung nicht und sieht, wie im Dossier zur Nutzenbewertung für Bosutinib dargelegt, einen erheblichen Zusatznutzen für Bosutinib.</p> <p>Diese Einschätzung wird im Folgenden erneut begründet.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung zum BCR-ABL-Inhibitor Bosutinib führt der G-BA aus, dass seit Veröffentlichung der Ergebnisse aus der IRIS-Studie die unspezifische Therapie der chronischen myeloischen Leukämie (CML) mit Hydroxyharnstoff und Interferon alpha durch die zielgerichtete Therapie mit BCR-ABL-Inhibitoren abgelöst wurde. Tyrosinkinaseinhibitoren (TKI), die spezifisch die BCR-ABL-Kinase hemmen,</p>	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>stellen aufgrund ihrer deutlich verbesserten Wirksamkeit und hohen Spezifität heutzutage die Standardtherapie der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph+) CML dar.</p> <p>Der G-BA schreibt weiter: „Durch den Einsatz von Tyrosinkinaseinhibitoren konnte die 5-Jahres-Überlebensrate der CML-Patienten gegenüber der Behandlung mit Interferon alpha oder Stammzelltransplantation (SZT) erheblich verbessert werden (Leitner und Hehlmann, 2011) [...]. Die einzige kurative Behandlung der CML ist die allogene SZT (alloSZT). Diese steht allerdings nicht allen Patienten zur Verfügung, da sie abhängig ist von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders, dem Alter des Patienten und der Krankheitsphase. Die alloSZT ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die transplantationsbezogene Mortalität liegt zwischen 15 und 40 %.“</p> <p>In aktuellen Leitlinien zur Behandlung der CML wird in der chronischen Phase (CP) der Einsatz der drei für die Erstlinie zugelassenen TKI, Imatinib, Dasatinib und Nilotinib, empfohlen. Nach Versagen der Erstlinientherapie wird ebenso für die Zweitlinie und die darauf folgenden Therapielinien unter Beachtung von eventuell vorliegenden Mutationen, Komorbiditäten oder Intoleranzen durch die Vortherapie der Einsatz der verbleibenden TKI empfohlen (Baccarani et al., 2013; Hochhaus et al., 2013a).</p> <p>Auch in der akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK) wird der Einsatz der für diese Phasen zugelassenen TKI empfohlen.</p> <p>Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.</p> <p>Bosutinib ist damit im zugelassenen Anwendungsgebiet die einzige zielgerichtete medikamentöse Therapie, die den vorbehandelten Patienten noch verbleibt.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Therapie kann auch die alloSZT für Patienten, die nicht dauerhaft auf TKI-Therapie ansprechen, konkret nach Versagen eines TKI der zweiten Generation, in der Drittlinien-Therapie und beim Vorliegen einer T315I-Mutation überdacht werden. Auch in fortgeschrittenen Krankheitsstadien (AP, BK) wird vorgeschlagen, die Möglichkeit einer alloSZT zu prüfen. Voraussetzungen für eine alloSZT sind die medizinische Eignung (Transplantationsfähigkeit) des Patienten und die Verfügbarkeit eines Spenders mit hinreichender Histokompatibilität.</p> <p>Die alloSZT ist allerdings aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Morbidität und Mortalität und Beschränkung hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer begrenzten Anzahl von Patienten vorbehalten.</p> <p>Für die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit CML ist allerdings die systemische Behandlung mit einem TKI die Therapie der Wahl. Hinsichtlich der überlegenen Wirksamkeit und der meist guten Verträglichkeit (O'Brien et al., 2003; Hehlmann et al., 2007) ist die TKI-Therapie anderen medikamentösen Therapien wie Hydroxyharnstoff oder Interfe-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ron alpha überlegen</p> <p>Bei Wirkungsverlust der TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib) oder beim Auftreten nicht handhabbarer Nebenwirkungen der genannten Medikamente wird eine denkbar schwierige Situation erreicht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• frühere Alternativen der Medikamententherapie (Hydroxyharnstoff, Interferon alpha) wirken unspezifisch und sind nachweislich schlechter wirksam als TKI (Hochhaus et al., 2013a). Ein zytogenetisches Ansprechen ist bei Therapie mit Hydroxyharnstoff nicht zu erwarten. Der Einsatz von Hydroxyharnstoff wird in den aktuellen ELN Leitlinien nur für eine kurze Zeit vor dem Beginn der TKI-Therapie während der Diagnosestellung empfohlen. Interferon alpha wird lediglich in seltenen Fällen, wenn kein TKI eingesetzt werden kann, in Erwägung gezogen (Baccarani et al., 2013). Es ist keine valide Studie publiziert, die den Wert dieser Therapien bei Unwirksamkeit oder Unverträglichkeit der TKI belegt.</li><li>• Die Möglichkeiten der alloSZT sind aufgrund der Patientenmerkmale (Alter, Komorbiditäten) und der Verfügbarkeit eines Spenders limitiert. Die alloSZT ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden, vor allem in fortgeschrittenen Phasen der CML ist die transplantationsbedingte Mortalität erhöht (Hehlmann et al., 2007; Hochhaus et al., 2013a).</li></ul> <p>Die Pfizer Pharma GmbH hält an ihrer Einschätzung fest, dass der Zusatznutzen von Bosutinib als „erheblich“ zu bewerten ist und begründet</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dies zusammenfassend wie folgt:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Bosutinib-Behandlung ermöglicht der großen Mehrzahl der CML-Patienten die Fortsetzung der als Goldstandard angesehenen TKI-Therapie und die Möglichkeit, riskante oder weniger wirksame oder weniger verträgliche Behandlungen zu umgehen.</li><li>• Der medizinische Bedarf ist ungedeckt für CML-Patienten in allen Krankheitsstadien, für die die anderen TKI oder eine alloSZT keine Behandlungsoption darstellen.</li><li>• Patienten in allen 3 Krankheitsphasen sprechen gut und dauerhaft auf Bosutinib an.</li><li>• Die 2-Jahresraten für Gesamtüberleben und PFS sind gut.</li><li>• Die Transformationsrate in die akzelerierte Phase und die Blastenkrise ist gering.</li><li>• Die Lebensqualität der Patienten ist verbessert bei gleichzeitig akzeptablem Sicherheitsprofil.</li><li>• Die positiven Effekte der Bosutinib-Therapie wurden sowohl in der post-hoc definierten Subpopulation von Patienten mit medizinischer Versorgungslücke als auch in der Gesamtheit der Studienpatienten nachgewiesen.</li></ul> <p>Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis von Bosutinib bei einer malignen</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die niedrigen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die fehlende Kontrollgruppe in der Studie. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankung in allen 3 Stadien, in dem die betroffenen Patienten bereits stark vorbehandelt sind und für die keine adäquate Option mehr zur Verfügung steht, unterstreicht die große Bedeutung von Bosutinib als weitere Therapieoption.</p>	
<p><b>1. Klarstellung der Indikation von Bosutinib</b></p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte im Folgenden Missverständnisse zur Zulassung, die sich aus der G-BA-Nutzenbewertung ergeben könnten, ausräumen.</p> <p>Die zugelassene Indikation lautet:</p> <p>„Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.“</p> <p>Sie verlangt nicht explizit, dass ein Patient speziell mit Imatinib vorbehandelt sein muss, um eine Bosutinib-Therapie zu erhalten. Vielmehr genügt die Vorbehandlung in der Erstlinientherapie mit (mindestens) einem Tyrosinkinaseinhibitor der ersten oder zweiten Generation, also Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib und dass die jeweils noch verbleiben-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den TKI nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Letzteres wird aus klinischer Sicht maßgeblich bestimmt durch spezifische Resistenzen, eine Intoleranz auf die vorangegangene TKI-Therapie und/oder vorliegende Komorbiditäten.</p> <p>Die Zulassung von Bosutinib beruht auf der Studie 3160A4-200-WW und auf einer post-hoc definierten Subpopulation von 52 Patienten mit medizinischer Versorgungslücke sowie auf Daten aus der Abgabe von Bosutinib im Sinne des Compassionate Use. Die Subpopulation wurde im Zulassungsverfahren mit den Rapporteurs abgestimmt und durch den Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) bestätigt. Patienten dieser Subpopulation der Studie 3160A4-200-WW (ebenso wie die der Gesamtpopulation) erhielten Bosutinib, nachdem Imatinib oder Imatinib und mindestens ein TKI der zweiten Generation versagt hatten. Wie in der G-BA-Bewertung beschrieben war ein Versagen von Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib kein Kriterium für die Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke, da nicht zwangsläufig mindestens 2 TKI vorab gegeben werden mussten. Vielmehr zeichnet sich diese Subpopulation durch eine Erstlinientherapie mit Imatinib aus und einer anschließenden Dokumentation, ob Dasatinib und/oder Nilotinib entsprechend festgelegter Kriterien (Resistenzen und/oder Intoleranzen/ Komorbiditäten) nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen wurden.</p> <p>Wie in der Fachinformation beschrieben wurde die Therapie mit Bosutinib in der Studie bis zur Krankheitsprogression fortgesetzt oder bis der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patient das Arzneimittel nicht mehr vertrug. Daher entspricht eine Anwendung von Bosutinib über den Progress hinaus, wie sie in der G-BA-Nutzenbewertung angesprochen wird, nicht der Zulassung. Es liegen keine Daten zum Einsatz von Bosutinib in dieser klinischen Situation vor. Aktuelle Leitlinien empfehlen außerdem bei einem Anstieg der BCR-ABL-Transkripte und/oder der Philadelphia-Chromosom-positiven Zellen entsprechend der Definition eines unzureichenden Ansprechens (nach Ausschluss von Compliance-Problemen und Wechselwirkungen mit begleitend verabreichten Medikamenten) einen Therapiewechsel.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 60, Z 32 ff	<p><b>1. Bewertung des Zusatznutzens auf Basis einer einarmigen Studie</b></p> <p>Der Wirksamkeitsnachweis neuer Wirkstoffe oder Therapien wird im besten Fall durch eine randomisierte klinische Studie geführt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011).</p> <p>Das Studiendesign postuliert dabei</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• entweder den Nachweis statistisch signifikanter Überlegenheit gegenüber einer etablierten Standardtherapie</li> <li>• oder den Nachweis der Nicht-Unterlegenheit gegenüber Standardtherapie bei gleichzeitiger Demonstration bedeutsamer Vorteile z.B. im Bereich der Medikamentensicherheit.</li> </ul>	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die klinische Situation des Versagens bzw. der Intoleranz der TKI-Standardtherapie (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib) bei CML ist mit einem randomisierten Studiendesign nicht vereinbar. Die Gründe sind folgende:</p> <p>Es existiert keine etablierte Vergleichstherapie für diese Situation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die marktverfügbaren Medikamente (Hydroxyharnstoff, Interferon alpha) sind als Vergleichstherapie nicht geeignet. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Unter Behandlung mit Hydroxyharnstoff ist ein erstrebtes zytogenetisches Ansprechen nicht erreichbar (Hehlmann et al., 1994). Im Rahmen einer prospektiven Studie konnte nur ein medianes Gesamtüberleben (overall survival, OS) von 53 Monaten, ein komplettes hämatologisches Ansprechen (complete hematologic response, CHR) von 31,6% und ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response, CCyR) von 0,7% erreicht werden (Hehlmann et al., 2003).</li> <li>○ Ein zytogenetisches Ansprechen ist unter Therapie mit Interferon alpha nur in frühen Stadien der chronischen Phase zu erreichen (Kantarjian et al., 1993).</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Diese Tatsache ist bedeutsam, da ein zytogenetisches Ansprechen auch aus Sicht des G-BA unbestritten als patientenrelevant gilt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frühere Studien zeigten in allen Risikogruppen und in jedem Alter eine deutliche Überlegenheit einer Behandlung mit dem TKI Imatinib gegenüber einer Behandlung mit Hydroxyharnstoff und Interferon alpha (Baccarani et al., 2006; Hochhaus et al., 2013a). Als Beispiel sei die IRIS-Studie genannt, in der 89% der Patienten eines Studienarmes die randomisierte Therapie vorzeitig beendeten (O'Brien et al., 2003).</li> <li>○ Die genannten Medikamente sind aufgrund von „historischen“ Zulassungen zur Therapie der CML ohne wesentliche Restriktionen zugelassen. Die Medikamente sind in keiner Weise für das Indikationsgebiet „Alternativtherapie bei Versagen / Intoleranz einer TKI-Behandlung“ geprüft. Aus diesem Grund sind sie nicht als Standardtherapie anzusehen.</li> </ul> <p>Eine Protokollvorgabe, die einem Teil der Patienten eine aufgrund der unterlegenen Wirksamkeit überholte Therapie zuordnet, ist an-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gesichts der vitalen Bedrohung der bereits vorbehandelten CML-Patienten in der beschriebenen klinischen Situation unethisch.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine alloSZT ist in der klinischen Situation „Versagen / Intoleranz einer TKI-Behandlung“ nicht als Vergleichstherapie vertretbar. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eine alloSZT ist aufgrund von Alter und / oder Komorbidität der Patienten und der Verfügbarkeit eines Spenders nicht für alle Patienten als Therapieoption verfügbar (Gratwohl et al., 2006; Hochhaus et al., 2013a).</li> <li>○ Eine – der klinischen Situation geschuldete – dringliche Suche nach einem Spender ist mit dem Verfahren einer randomisierten Studie nicht vereinbar.</li> <li>○ Eine transplantations-assoziierte Mortalität von 15% bis 40% (Cortes et al., 2003; Deininger et al., 2006; Fruehauf et al., 2007) ist im Rahmen einer randomisierten Studie ethisch nicht vertretbar.</li> <li>○ Die Einbindung von alloSZT in randomisierte Studien wird von klinischen Experten äußerst skeptisch</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beurteilt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2007b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2007a).</p> <p>Eine randomisierte kontrollierte Studie mit der Möglichkeit eines cross-over hat bekanntermaßen methodische Probleme, insbesondere in Bezug auf die eingeschränkte Bewertbarkeit des Endpunkts Gesamtüberleben. Zudem ist ein solches cross-over Design im Anwendungsgebiet von Bosutinib auch praktisch schwer durchführbar, da Patienten mit Fortschreiten der Erkrankung, wie z.B. dem Verlust des Ansprechens, für manche Therapieoptionen nicht mehr geeignet sind.</p> <p>Dass eine randomisierte Studie bei Versagen bzw. Intoleranz der TKI-Standardtherapie bei CML nicht infrage kommt, zeigt sich auch daran, dass das CHMP im Rahmen der bedingten Zulassung von Bosutinib in Hinblick auf zusätzliche Wirksamkeitsdaten die Durchführung einer einarmigen Studie fordert. In dieser einarmigen, offenen, multizentrischen Studie soll die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib bei Patienten mit Ph+ CML, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behand-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lungsoption angesehen werden, untersucht werden. Der finale Studienbericht muss bis zum 30. September 2018 eingereicht werden. Ein solches Vorgehen (Verzicht auf eine kontrollierte Studie in speziellen Patienten-Situationen) wird auch in der entsprechenden CHMP-Leitlinie gewürdigt (CHMP, 2006).</p> <p>Das Nichtvorliegen einer randomisierten kontrollierten Studie darf in Anbetracht der speziellen Versorgungssituation der betrachteten CML-Patienten nicht zu einer Abwertung des Zusatznutzens für Bosutinib herangezogen werden.“</p>	<p>Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib wird die Studie 200 WW zugrunde gelegt. Bei dieser Studie handelt es sich um eine multizentrische, einarmige, offene Phase-I/II-Studie.</p> <p>Aufgrund der geringen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und der unzureichenden Datengrundlage zu den patientenrelevanten Endpunkten sowie aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung besteht ein hohes Verzerrungspotenzial für die in der Studie 200 WW gezeigten Effekte, so dass eine valide und aussagekräftige Einschätzung der Ergebnisse zur Quantifizierung des Zusatznutzens nicht möglich ist.</p> <p>Für Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, liegt ein Zusatznutzen von Bosutinib vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datenlage dies zum derzeitigen Zeitpunkt nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 12, Z 14-16</p> <p>S. 40, Z 5ff</p> <p>S. 45, Z 24ff</p> <p>S. 46, Z 33ff</p> <p>S.48, Z 4ff</p> <p>S. 62, Z 39ff</p> <p>S. 64, Z 27ff, 40ff</p> <p>S.67, Z 1ff</p>	<p><b>2. Einordnung der Wirksamkeit bei TKI-Resistenz und TKI-Intoleranz</b></p> <p>Vorab ist festzuhalten, dass im Rahmen von Nutzenbewertungen nach § 35a SGB V Subgruppenanalysen gefordert werden, um die Konsistenz eines positiven Effektes über relevante Subgruppen hinweg nachzuweisen und um Patientengruppen zu identifizieren, die einen therapeutische bedeutsamen Zusatznutzen durch das zu untersuchende Arzneimittel haben. Die Identifikation solcher Effektmodifikatoren, so die Vorgabe aus der Dossievorlage, soll auf der Basis von Interaktionstests erfolgen (Interaktion zwischen Subgruppenfaktor und Behandlung).</p> <p>Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der für die Nutzenbewertung von Bosutinib relevanten Studie ist eine Differenzierung zwischen einer potentiellen Effektmodifikation und einem Effekt durch einen (therapieunabhängigen) prognostischen Faktor oder unterschiedlicher Basisrisiken schwierig. Aufgrund der sehr kleinen Fallzahlen können numerische Unterschiede durch Zufallsstreuungen verursacht werden, was eine verlässliche Aussage deutlich erschwert. Jegliche Subgruppenanalysen sollten daher mit Vorsicht</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>interpretiert werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sollen die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei einer Resistenz gegen mindestens die Erstlinientherapie gegenüber einer Intoleranz im medizinischen Kontext dargestellt werden.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung stellt der G-BA fest, dass die Wirksamkeit von Bosutinib bei Patienten mit Resistenz gegen Imatinib oder Imatinib und Dasatinib und/oder Nilotinib allgemein schlechter war als bei Patienten, die die vorherige Therapie aufgrund von Intoleranzen beendet hatten. Die Pfizer Pharma GmbH möchte anmerken, dass dies nicht auf alle Endpunkte zutrifft, sondern lediglich auf die Endpunkte „Zeit bis zum Erreichen eines guten molekularen/ zytogenetischen Ansprechens“, „Dauer eines guten molekularen/ zytogenetischen Ansprechens“ und „Transformation in eine fortgeschrittene Phase“. So ist z.B. das Erreichen eines guten zytogenetischen Ansprechens (major cytogenetic response, MCyR) in der Zweitlinientherapie von mehr Patienten mit Imatinib-Resistenz als Patienten mit Imatinib-Intoleranz erreicht worden, wohingegen ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (complete cytogenetic response, CCyR) zu gleichen (relativen) Teilen bei Patienten beider Gruppen festgestellt wurde (Tabelle 1).</p> <p>Tabelle 1: Erreichen eines MCyR oder CCyR von Patienten in der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
	<p>CP in Bosutinib Zweitlinientherapie dargestellt für Imatinib-resistente und Imatinib-intolerante Patienten</p> <table border="1" data-bbox="271 608 1153 1050"> <thead> <tr> <th colspan="3" data-bbox="551 608 1088 639"><b>Bosutinib CP Zweitlinientherapie</b></th> </tr> <tr> <th data-bbox="271 660 551 791"></th> <th data-bbox="551 660 853 791"><b>MCyR</b> kumulative Darstellung</th> <th data-bbox="853 660 1153 791"><b>CCyR</b> kumulative Darstellung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="271 791 551 922"><b>Imatinib-Resistenz</b> (% der Patienten)</td> <td data-bbox="551 791 853 922">55</td> <td data-bbox="853 791 1153 922">43</td> </tr> <tr> <td data-bbox="271 922 551 1050"><b>Imatinib-Intoleranz</b> (% der Patienten)</td> <td data-bbox="551 922 853 1050">49</td> <td data-bbox="853 922 1153 1050">43</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="271 1050 853 1082">Quelle: (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b)</p> <p data-bbox="271 1139 1153 1396">Es ist hervorzuheben, dass die meist schlechtere Wirksamkeit von TKI der zweiten Generation bei Patienten mit einer Imatinib-Resistenz im Vergleich zu einer Imatinib-Intoleranz gut dokumentierte klinische Realität ist und es sich hierbei nicht um ein Bosutinib-spezifisches Phänomen handelt (Hochhaus et al., 2008; Quintás-Cardama et al., 2009; Kantarjian et al., 2011; Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b; European Medicines Agency, 2012;</p>	<b>Bosutinib CP Zweitlinientherapie</b>				<b>MCyR</b> kumulative Darstellung	<b>CCyR</b> kumulative Darstellung	<b>Imatinib-Resistenz</b> (% der Patienten)	55	43	<b>Imatinib-Intoleranz</b> (% der Patienten)	49	43	
<b>Bosutinib CP Zweitlinientherapie</b>														
	<b>MCyR</b> kumulative Darstellung	<b>CCyR</b> kumulative Darstellung												
<b>Imatinib-Resistenz</b> (% der Patienten)	55	43												
<b>Imatinib-Intoleranz</b> (% der Patienten)	49	43												



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ferdinand et al., 2012; European Medicines Agency, 2013a).</p> <p>TKI als Medikamente in der Therapie des CML gelten generell als gut verträglich, allerdings werden bei einem Teil der Patienten klinisch relevante unerwünschte Ereignisse beschrieben, die zum Abbruch der Therapie führen können (Hochhaus, 2011; Pinilla-Ibarz et al., 2011). Nach gegenwärtigem Kenntnisstand ist eine Intoleranz gegen Imatinib, Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib nicht indikativ für eine Intoleranz gegen einen anderen TKI dieser Gruppe (Cortes et al., 2011; Hochhaus, 2011; Pinilla-Ibarz et al., 2011; Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b; European Medicines Agency, 2012; Ferdinand et al., 2012; European Medicines Agency, 2013b; European Medicines Agency, 2013c; European Medicines Agency, 2013a). Weiterhin ist hervorzuheben, dass eine Intoleranz nur im Falle einer Verschlechterung der Compliance einen direkten Einfluss auf das Ansprechen einer TKI-Therapie hat. Bei einem Intoleranz-bedingtem Wechsel der TKI-Therapie ist also a priori nicht von einer schlechteren Wirksamkeit des neuen TKI auszugehen.</p> <p>Die häufigste Ursache der TKI-Resistenz sind BCR-ABL-Punktmutationen (Gorre et al., 2001; Apperley, 2007; Quintás-Cardama et al., 2009; Redaelli et al., 2009; Levinson und Boxer, 2012; Hochhaus et al., 2013a). Eine in-vitro-Studie konnte zeigen, dass manche dieser Mutationen die Aktivität von Imatinib, Dasati-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nib, Nilotinib und Bosutinib hemmen und somit die Grundlage einer multiplen Resistenz bilden könnten (Redaelli et al., 2009). Einige der in vitro mit verringerter Wirksamkeit assoziierten Mutationen konnten in Patienten nachgewiesen werden, die im Rahmen der Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie nicht auf eine Behandlung mit Bosutinib ansprachen (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b). Im Einklang hiermit werden multiple Resistenzen als klinisch relevantes Problem eingestuft (Soverini et al., 2012; Hochhaus et al., 2013a). Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass ein Therapiewechsel zu einem anderen TKI aufgrund einer Resistenz mit dem Risiko einer erneuten Resistenz behaftet ist und die Erfolgsaussichten in diesen Situationen geringer sind als bei einem Therapiewechsel aufgrund einer Intoleranz.</p> <p>Mutationen mit bekannter Resistenz gegenüber Dasatinib (F317, E255) und Nilotinib (E255, Y253, F359) wurden zur Bestimmung der Subpopulation verwendet (European Medicines Agency, 2013d). An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass einige dieser Mutationen (F317L, E255K, E255V) mit einer bekannten partiellen in vitro Resistenz gegen alle vier TKI der ersten und zweiten Generation assoziiert sind (Redaelli et al., 2009). Somit konnte eine geringere Sensitivität in der Subpopulation erwartet werden.</p> <p>Tabelle 2 stellt die Ergebnisse der Zulassungsstudie 3160A4-200-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																				
	<p>WW für die Endpunkte CHR, hämatologisches Gesamtansprechen (overall hematologic response, OHR) und MCyR für die Patienten der Referenzpopulation dar, die die zur Abgrenzung der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke verwendeten Mutationen tragen. Die Daten sind unterteilt in die Kohorten chronische Phase (CP) Zweitlinientherapie, CP Dritt-/Viertlinientherapie und fortgeschrittene CML Phasen dargestellt (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b). Die Auswertung gemäß Mutationsstatus zeigt, dass bei einer Behandlung mit Bosutinib sogar ein Ansprechen bei für Nilotinib und Dasatinib insensitiven Mutationen erreicht werden kann.</p> <p>Tabelle 2: CHR, OHR und MCyR nach Kohorte und Mutationsstatus (ausgewählte Mutationen)</p> <table border="1" data-bbox="275 1043 1133 1391"> <thead> <tr> <th>BCR-ABL Mutation</th> <th>CHR Resp/Eval (%)</th> <th>OHR Resp/Eval (%)</th> <th>MCyR Resp/Eval (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;"><b>CP Zweitlinientherapie</b></td> </tr> <tr> <td>Y253F</td> <td>1/1 (100)</td> <td>1/1 (100)</td> <td>0/1 (0)</td> </tr> <tr> <td>Y253H</td> <td>2/2 (100)</td> <td>2/2 (100)</td> <td>2/2 (100)</td> </tr> <tr> <td>E255K</td> <td>0/2 (0)</td> <td>2/2 (100)</td> <td>2/3 (66,7)</td> </tr> </tbody> </table>	BCR-ABL Mutation	CHR Resp/Eval (%)	OHR Resp/Eval (%)	MCyR Resp/Eval (%)	<b>CP Zweitlinientherapie</b>				Y253F	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	Y253H	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	E255K	0/2 (0)	2/2 (100)	2/3 (66,7)	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V keine Konsequenzen.</p>
BCR-ABL Mutation	CHR Resp/Eval (%)	OHR Resp/Eval (%)	MCyR Resp/Eval (%)																			
<b>CP Zweitlinientherapie</b>																						
Y253F	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)																			
Y253H	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)																			
E255K	0/2 (0)	2/2 (100)	2/3 (66,7)																			

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>E255V</b>	2/2 (100)	2/2 (100)	1/2 (50)	
	<b>F317L</b>	4/4 (100)	4/4 (100)	3/4 (75)	
	<b>F359I</b>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	
	<b>F359S</b>	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	
	<b>F359V</b>	8/9 (88,9)	9/9 (100)	4/9 (44,4)	
	<b>CP Dritt-/Viertlinientherapie</b>				
	<b>Y253H</b>	5/6 (83,3)	6/6 (100)	4/6 (66,7)	
	<b>E255K</b>	0/1 (0)	1/1 (100)	0/1 (0)	
	<b>E255V</b>	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	
	<b>F317L</b>	4/8 (50)	5/8 (62,5)	1/7 (14,3)	
	<b>F359C</b>	2/2 (100)	2/2 (100)	1/2 (50)	
	<b>F359I</b>	2/2 (100)	2/2 (100)	2/2 (100)	
	<b>F359V</b>	0/2 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)	
	<b>Fortgeschrittene CML-Phasen</b>				

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Y253H</b>	1/7 (14,3)	2/7 (28,6)	2/7 (28,6)	
	<b>E255K</b>	0/4 (0)	1/4 (25)	1/3 (33,3)	
	<b>E255V</b>	0/4 (0)	0/4 (0)	0/4 (0)	
	<b>F317L</b>	0/9 (0)	2/9 (22,2)	0/6 (0)	
	<b>F359C</b>	0/1 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	
	<b>F359I</b>	0/2 (0)	1/2 (50)	1/2 (50)	
	<b>F359S</b>	1/1 (100)	1/1 (100)	0/1 (0)	
	<b>F359V</b>	0/2 (0)	1/2 (50)	0/2 (0)	
	Quelle: (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011a)				
S. 26, Z. 1 ff S. 39, Z. 10 ff S. 53,	<p><b>1. Darstellung der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke</b></p> <p>Der G-BA stellt an mehreren Stellen seiner Nutzenbewertung Ver-</p>				

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Z. 4 ff S. 60, Z. 4 ff	<p>gleiche an zwischen der Referenzpopulation der zulassungsrelevanten einarmigen Phase I/II Studie 3160A4-200-WW und der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht. Die Pfizer Pharma GmbH möchte betonen, dass die Heterogenität dieser wiederum in separate Kohorten aufgeteilten Subpopulation, die niedrigen Patientenzahlen innerhalb dieser Kohorten und die Mechanismen, die ihre Selektion bestimmt haben, eine differenzierte Betrachtung der Ergebnisse dieser Subpopulation und eine vorsichtige Interpretation von Vergleichen zwischen Referenzpopulation und Subpopulation erfordern. Dazu wird im Folgenden die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, nochmals charakterisiert.</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH stellt im Nutzendossier sowohl die Ergebnisse der Studie 3160A4-200-WW als auch Daten der Subpopulation dieser Studie dar. Für Patienten aus dieser Subpopulation besteht ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf, da sie nach Vorbehandlung mit mindestens einem TKI (Imatinib) aufgrund von Komorbiditäten/ Intoleranzen oder BCR-ABL-Mutationen gegenüber einem vorangegangenen TKI nicht für die Behandlung mit einem oder beiden der derzeit zugelassenen Zweitgenerations-TKI (Dasatinib, Nilotinib) in Frage kommen (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b).</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Subpopulation wurde anhand von mit dem CHMP abgestimmten Kriterien post-hoc aus den einzelnen Kohorten der Referenzpopulation der Studie 3160A4-200-WW selektiert (European Medicines Agency, 2013d), um den Nutzen von Bosutinib in einem Therapiesegment aufzuzeigen, in dem keiner der zum Zeitpunkt des Zulassungsprozesses verfügbaren TKI (Imatinib, Nilotinib, Dasatinib) mehr in Frage kommt. In die Subpopulation wurden solche Patienten eingeschlossen, für die nach Imatinib-Resistenz oder -Intoleranz dokumentiert war, dass auch Dasatinib oder Nilotinib nicht als geeignete Behandlungsoption anzusehen sind. Für die Eignung bzw. Nichteignung von Dasatinib und Nilotinib wurden folgende Aspekte berücksichtigt (European Medicines Agency, 2013d):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mutationen in der BCR-ABL-Kinase Domäne, die mit einem Wirkverlust des jeweiligen TKI einhergehen bzw. von denen bekannt ist, dass sie gegenüber dem jeweiligen TKI nicht sensitiv sind.</li> <li>• Komorbiditäten bzw. Intoleranz gegenüber einer Vortherapie, bei denen die Gabe von Dasatinib oder Nilotinib medizinisch nicht angezeigt gewesen wäre.</li> </ul>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>						
	<p>Die Eignung oder Nichteignung für die Behandlung mit Dasatinib oder Nilotinib war bei der Planung der Studie nicht von Interesse und wurde anamnestisch nicht erfasst (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b). Die Überprüfung der Nichteignung erfolgte auf der Basis von Erhebungen zur medizinischen Vorgeschichte (Komorbiditäten und Intoleranzen durch die vorangegangene Therapie) und auf der Basis vorhandener Resultate zu Mutationsanalysen. Die Kriterien entsprechend der Abstimmung mit dem CHMP sind in Tabelle 3 nochmals zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 3: Kriterien zur Identifikation der Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht aus Studie 3160A4-200-WW</p> <table border="1" data-bbox="277 1015 1140 1198"> <tr> <th colspan="3" data-bbox="277 1015 1140 1086"><b>Faktoren, die gegen den Einsatz von Dasatinib/Nilotinib sprechen</b></th> </tr> <tr> <td data-bbox="277 1086 412 1198"><b>TKI</b></td> <td data-bbox="412 1086 546 1198">Mutati- on</td> <td data-bbox="546 1086 1140 1198">Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz</td> </tr> </table>	<b>Faktoren, die gegen den Einsatz von Dasatinib/Nilotinib sprechen</b>			<b>TKI</b>	Mutati- on	Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz	
<b>Faktoren, die gegen den Einsatz von Dasatinib/Nilotinib sprechen</b>								
<b>TKI</b>	Mutati- on	Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz						



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Dasatinib</b>	E255, F317	Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hypertonie (Grad 3 oder 4), Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Dysfunktion, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, respiratorische Erkrankung	
	<b>Nilotinib</b>	Y253, E255, F359	Koronarverschluss, Koronarstent, arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, gestörte Glukosetoleranz, Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes, Pankreatitis	
Die derart selektierte Subpopulation der Patienten mit medizinischer Versorgungslücke umfasst insgesamt 52 Patienten aus vier Patientenkohorten: Patienten in der chronischen Phase (CP) der				

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>CML, die Bosutinib als Zweitlinientherapie erhielten (n=15); Patienten in der CP der CML, die Bosutinib als Drittlinientherapie erhielten (n=21); Patienten in der akzelerierten Phase (AP) der Erkrankung (n=5) sowie Patienten in der Blastenkrise (BK) (n=11).</p> <p>Die Selektion erfolgte nicht proportional aus den Referenzkohorten (Abbildung 1) und stellt insofern eine Negativselektion dar, als sie – vorgegeben durch die Selektionskriterien – Patienten mit einem höheren Risiko und einer ungünstigeren Prognose enthält, wie Patienten mit dokumentierten Intoleranzen gegenüber dem vorherigen TKI, Patienten mit dokumentierten Komorbiditäten und Patienten mit therapierefraktären Verläufen aufgrund von BCR-ABL-Mutationen. Insbesondere in der Kohorte der Patienten in der CP der CML (Zweitlinie), zeigt sich diese Negativselektion. In der Referenzpopulation ist diese die größte Kohorte (50% aller CML Patienten), ihr Anteil in der Subpopulation beträgt hingegen nur noch 28,8%. Von den 15 CP-CML Zweilinien-Patienten mit medizinischer Versorgungslücke lag bei 12 Patienten eine Imatinib-Resistenz vor; lediglich 3 Patienten wiesen eine Imatinib-Unverträglichkeit auf. Das Verhältnis der Imatinib-Resistenten und Imatinib-Intoleranten ist somit gegenüber dem entsprechenden Verhältnis in der Gesamtpopulation numerisch verschoben (69,4% resistent vs. 30,6% intolerant) (siehe hierzu auch die Stellungnahme zur Einordnung</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

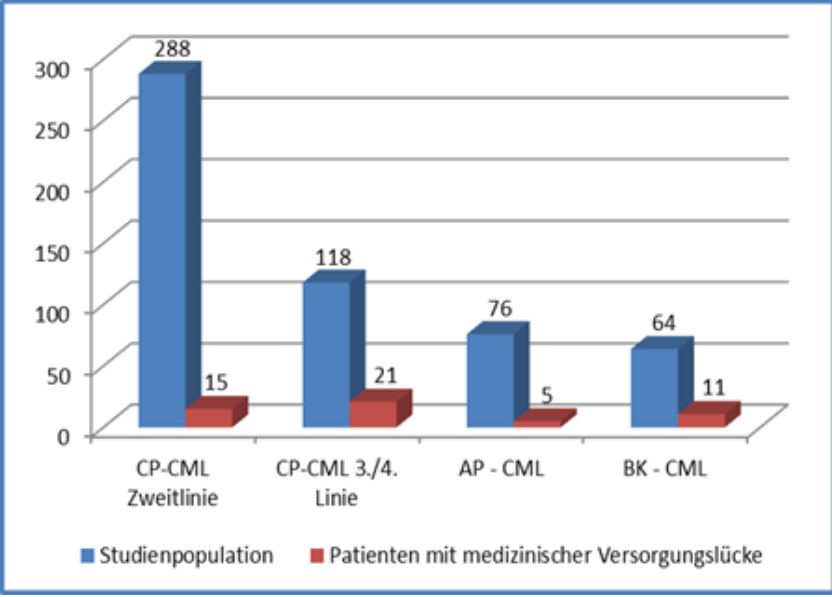
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)															
	der beobachteten schlechteren Wirksamkeit bei Resistenz als bei Intoleranz).   <table border="1"><thead><tr><th>Subpopulation</th><th>Studienpopulation</th><th>Patienten mit medizinischer Versorgungslücke</th></tr></thead><tbody><tr><td>CP-CML Zweitlinie</td><td>288</td><td>15</td></tr><tr><td>CP-CML 3./4. Linie</td><td>118</td><td>21</td></tr><tr><td>AP - CML</td><td>76</td><td>5</td></tr><tr><td>BK - CML</td><td>64</td><td>11</td></tr></tbody></table>	Subpopulation	Studienpopulation	Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	CP-CML Zweitlinie	288	15	CP-CML 3./4. Linie	118	21	AP - CML	76	5	BK - CML	64	11	
Subpopulation	Studienpopulation	Patienten mit medizinischer Versorgungslücke															
CP-CML Zweitlinie	288	15															
CP-CML 3./4. Linie	118	21															
AP - CML	76	5															
BK - CML	64	11															

Abbildung 1: Subpopulationen der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht und Referenzpopulationen aus der

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Studie 3160A4-200-WW.</p> <p>Aufgrund der heterogenen Studienpopulation wurde im Zulassungsprozess stets zwischen den separaten Kohorten nach Erkrankungsphase und Vorbehandlung differenziert (European Medicines Agency, 2013d). Diese Differenzierung ist aufgrund der unterschiedlichen Therapieziele in den einzelnen Erkrankungsphasen und somit auch unterschiedlicher Relevanz von Endpunkten aus klinischer Sicht sinnvoll und auch für die Nutzenbewertung von Bedeutung. Hierbei ist die geringe Patientenzahl in den einzelnen Kohorten stets zu beachten.</p> <p>Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse der Referenzpopulation und der hoch-selektierten Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, ist somit sowohl aus medizinischen als auch aus methodischen Gründen differenziert zu betrachten und vorsichtig zu interpretieren. Die vom G-BA berichteten Unterschiede zwischen Referenzpopulation und Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, sind in der Regel nicht statistisch signifikant:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seite 39: „In der Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke bestand, starben 23 von 52</li> </ul>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Probanden (44%). Die höhere Mortalität zeigte sich dabei in allen drei Kohorten.“</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte hierzu anmerken, dass die statistische Unsicherheit bei den Aussagen nicht berücksichtigt wurde. Wenn ein statistischer Test (exakter Test nach Fisher) angewandt wird, so sind drei der vier Vergleiche nicht signifikant (<math>p=0,0074</math>, <math>p=0,5588</math>, <math>p=0,378</math> bzw. <math>p=0,4857</math>). Weiterhin sei angemerkt, dass der Vergleich zwischen der Referenzpopulation und der Subpopulation, also zwischen Populationen mit unterschiedlichem Basisrisiko, keine Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib zulässt. Der Zusatznutzen ist sowohl in der Referenzpopulation als auch in der Subpopulation der Patienten mit medizinischer Versorgungslücke dokumentiert. Zudem werden hier Mortalitätsraten ohne Berücksichtigung der Zeit bis zum Ereignis betrachtet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Seite 53: „Die Gesamtrate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) war in der Subpopulation, für die eine Versorgungslücke besteht, in allen Kohorten höher als in der Gesamtpopulation der Studie 3160A4-200-WW. Dies liegt möglicherweise, zumindest zum Teil, daran, dass</li> </ul>	<p>Es liegen keine Angaben zum medianen Gesamtüberleben in der Zielpopulation vor. Eine Kontrollgruppe liegt nicht vor. Die wissenschaftliche Datengrundlage lässt damit eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib unter dem Gesichtspunkt der Mortalität nicht zu.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>in der Subpopulation vor allem stark vorbehandelte Patienten eingeschlossen wurden.“</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte anmerken, dass die Unterschiede in keiner Kohorte signifikant sind (<math>p=0,7856</math>, <math>p=0,1301</math>, <math>p=0,3752</math> bzw. <math>p=0,2028</math>, in den Kohorten CP-Zweitlinie, CP-Dritt-/Viertlinie, AP und BK; exakter Test nach Fisher).</p> <p>Trotz der numerischen Unterschiede in den Ergebnissen der Referenzpopulation und der Subpopulation, die der G-BA angemerkt hat, kann nur in einem Fall von einem Unterschied ausgegangen werden, da der exakte Test nach Fisher lediglich einen dieser Unterschiede als statistisch signifikant ausweist. Bemerkenswert in diesem Zusammenhang ist, dass sich trotz der Negativselektion das Erreichen oder Aufrechterhalten des kumulativen MCyR zwischen der Subpopulation der Patienten für die eine medizinische Versorgungslücke bestand und der Referenzpopulation der gesamten Studie 3160A4-200-WW nicht unterschied, wie auch der G-BA feststellte.</p> <p>Es kann somit festgehalten werden, dass die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, eine Negativselektion aus der Referenzpopulation der Studie dar-</p>	<p>Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der Limitationen der Studie 3160A4-200-WW nicht getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stellt. Dennoch ist die Wirksamkeit von Bosutinib sowohl in der Referenzpopulation als auch in der zahlenmäßig limitierten Subpopulation zu sehen. Dieser Nutzen stellt insbesondere in der Subpopulation einen Zusatznutzen dar, da in diesem Therapiesegment die Behandlungsoptionen weitgehend erschöpft sind. Eine Überinterpretation der Unterschiede der Ergebnisse zwischen Referenzpopulation und Subpopulation ist allerdings zu vermeiden.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p>S. 53 Z. 4ff  S. 65 Z. 22ff</p>	<p><b>1. Darstellung der Nebenwirkungen</b></p> <p>Das Nebenwirkungsprofil von Bosutinib wird durch ein frühes und relativ kurzes Auftreten von Diarrhoe (medianer Beginn nach 2 Tagen, mediane Dauer 2 Tage) und weiterer gastrointestinaler Beschwerden gekennzeichnet (European Medicines Agency, 2013b) und unterscheidet sich von den Nebenwirkungsprofilen der anderen TKI der zweiten Generation (Pinilla-Ibarz et al., 2011; Ferdinand et al., 2012).</p> <p>Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die Subpopulation ein numerisch, nicht signifikant, höheres Auftreten von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) aufwies als die Referenzpopulation. Es wird die Möglichkeit in Betracht gezo-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gen, dass dies zumindest zum Teil durch die starke Vorbehandlung der Patienten der Subpopulation zu erklären ist. Die Pfizer Pharma GmbH möchte vor einer Überinterpretation dieser Ergebnisse warnen und bevorzugt eine differenziertere Darstellung der Subpopulation und der Referenzpopulation, wie unter 1 dargelegt wurde. Weiterhin möchte die Pfizer Pharma GmbH hervorheben, dass das Gesamtprofil der Nebenwirkungen (inklusive der am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen) der Subpopulation trotz vorhandener Komorbiditäten mit dem der Referenzpopulation übereinstimmt (Wyeth Pharmaceuticals Inc, 2011b). Darüber hinaus ist festzustellen, dass die Therapie mit anderen TKI für einen Teil der Patienten mit erheblicher chronischer Toxizität verbunden ist (Mauro und Deininger, 2009; Melo und Ross, 2011; Pinilla-Ibarz et al., 2011). Nach den aktuellen ELN Leitlinien werden TKI-Toxizitäten in drei Gruppen unterteilt (Baccarani et al., 2013):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühe Toxizitäten (Grad 3/4), die meist durch Dosisanpassungen oder kurze Behandlungsunterbrechungen kontrollierbar sind.</li> <li>• Frühe Toxizitäten (Grad 1/2), die dauerhaft auftreten und chronisch werden können. Diese Toxizitäten sind ebenfalls prinzipiell kontrollierbar, haben aber negative Auswirkungen auf die Lebensqualität und können die Compliance verrin-</li> </ul>	<p>In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der beschriebenen Limitationen der Studie 200 WW nicht getroffen werden.</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>gern.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sogenannte Off-Target Komplikationen, die spät auftreten und z.B. das kardiovaskuläre, das Immun-, wie auch das respiratorische System, Pankreas, Leber, Glukose-, Lipid- und Kalziumstoffwechsel beeinträchtigen können.</li> </ul> <p>Die Gabe von Nilotinib kann mit dem Auftreten der arteriellen Verschlusskrankheit (peripher oder koronar) verbunden sein, während bei Dasatinib Lungen- und Pleurakomplikationen eine Rolle spielen können (Baccarani et al., 2013). Im Gegensatz zu Imatinib, Dasatinib und Nilotinib hemmt Bosutinib c-KIT sowie den Rezeptor für den Platelet Derived Growth Factor (PDGFR) nur minimal bzw. in klinisch nicht relevantem Ausmaß, was möglicherweise zum distinkten Verträglichkeitsprofil der Substanz beitragen könnte (Giles et al., 2009; Keller-v. Amsberg und Brümmendorf, 2012; Irvine und Williams, 2013).</p>	
S. 29, Tabelle 12	<p><b>1. Erläuterungen zur Darstellung des primären Endpunktes</b></p> <p>In seiner Nutzenbewertung kann der G-BA der Argumentation der Pfizer Pharma GmbH zur Operationalisierung des Endpunktes zytogenetisches Ansprechen nicht folgen. Die Pfizer Pharma GmbH</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sieht die Darstellung des Endpunktes kumulatives Ansprechen als die für die Nutzenbewertung relevantere Operationalisierung an. Dem gegenüber steht die im statistischen Analyseplan definierte Operationalisierung als Ansprechen zum Zeitpunkt 24 Wochen (S. 29). Die Pfizer Pharma GmbH hatte hierzu im Nutzendossier angegeben, dass die kumulative Ansprechrate für die Nutzenbewertung als geeignetste Operationalisierung dieses Endpunktes erscheint, da sie der Darstellung des Endpunktes im Zulassungsverfahren folgt und - diese Argumentation ist konsistent zu der im Studienbericht verwendeten - die Einordnung der Daten zu Bosutinib im Kontext vergleichbarer Arzneimittel erleichtert. Das zytogenetische Ansprechen zu Woche 24 war gemäß statistischem Analyseplan primärer Endpunkt für die Studienkohorte der Patienten mit CML in der chronischen Phase, die Bosutinib als Zweitlinientherapie erhielten, nicht aber für die anderen Kohorten.</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH möchte hierzu klarstellen, dass im Nutzendossier der patientenrelevante Endpunkt zytogenetisches Ansprechen sowohl gemäß Operationalisierung als Ansprechen zu Woche 24 als auch in der Operationalisierung kumulatives Ansprechen dargestellt wird und dass diese Operationalisierungen gleichwertig diskutiert werden. Gleichwohl sei angemerkt, dass sich die im Rahmen des Zulassungsprozesses mit den Rapporteurs abge-</p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studie 200 WW war das gute zytogenetische Ansprechen (Major Cytogenetic Response, MCyR) zu Woche 24 bei Imatinib-resistenten Ph+ CML-Patienten in der CP, die außer Imatinib keinen weiteren Tyrosinkinaseinhibitor als Vorbehandlung hatten (CP-CML Zweitlinientherapie). Im Dossier wurde das kumulative MCyR berichtet, definiert als Anteil der Patienten, der zu irgendeiner Zeit unter Behandlung ein MCyR erreicht hat. 5 der 15</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sprochenen Analysen von der zeitpunktgebundenen Bewertung des Ansprechens entfernen. So werden für die Subpopulation der Patienten, für die eine medizinische Versorgungslücke besteht, ausschließlich Analysen zum besten Ansprechen im Beobachtungszeitraum gezeigt. Aufgrund der besonderen Berücksichtigung der zulassungsbegründenden Daten für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden hat die Pfizer Pharma GmbH bei der Erstellung des Nutzendossiers den Ansatz verfolgt, die Daten konsistent zur Zulassung darzustellen, ohne dabei auf die transparente Darstellung präspezifizierter Analysen zu verzichten.</p>	<p>Patienten der CP-CML Zweitlinien-Kohorte der Zulassungspopulation erreichten als bestes Ansprechen unter Bosutinib ein MCyR, darunter 4 ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response, CCyR). Laut Angaben im Dossier erreichten 4 weitere Patienten ein tieferes Ansprechen als CCyR, also etwa ein komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response, CMR) oder ein gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response, MMR). Diese Patienten werden hier nicht zu den Ansprechern im Sinne des MCyR gezählt, da das Erreichen eines MMR meist, aber nicht zwangsläufig auch das Erreichen eines MCyR oder CCyR bedingt. Von den 21 Patienten mit CML in der CP, die nach Versagen von Imatinib und einem zusätzlichen Tyrosinkinaseinhibitor der 2. Generation Bosutinib erhalten hatten, und für die die Gabe eines weiteren Tyrosinkinaseinhibitor nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen wurde, zeigten 6 Patienten als bestes Ansprechen ein MCyR, darunter 4 Patienten ein CCyR. 2 von 5 Patienten in der AP und 2 von 11 Patienten in der BK erreichten als bestes Ansprechen ein CCyR. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i>  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32, Tabelle 11, S. 35 Z 22ff, 64 Z. 5ff	<p><b>1. Progressionsfreies Überleben als patientenrelevanter Endpunkt</b></p> <p>In der Studie 3160A4-200-WW wurde das progressionsfreie Überleben (PFS) definiert als die Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Erkennen der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten – je nachdem was zuerst eintritt. Die Todesursache spielte dabei keine Rolle. Die Progression wurde durch den Prüfarzt beurteilt und war definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Transformation in die AP oder in die BK,</li> <li>• Als Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC): Verdopplung über einen Zeitraum von <math>\geq 1</math> Monat, mit einer WBC Zahl <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math> (Bestätigung mindestens eine Woche später),</li> <li>• Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung),</li> <li>• Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30%</li> </ul>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt PFS wurde vom G-BA in der Kategorie Morbidität bewertet. Da das PFS sich jedoch aus verschiedenen Endpunktkategorien zusammensetzt, die nach Ansicht des G-BA eine unterschiedliche Relevanz und Schwere aufweisen, konnte die Patientenrelevanz gemäß der G-BA-Bewertung nicht eindeutig eingeschätzt werden.</p> <p>Die Transformation in die AP oder BK wird vom G-BA als patientenrelevant angesehen, da Studien mit Imatinib eine schlechtere Prognose der Patienten in der AP oder BK bezüglich des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Patienten in der CP gezeigt haben (Sawyers, 1999; Palandri et al., 2008; Deininger et al., 2009; Palandri et al., 2009). Weiterhin geht die Transformation der Patienten in die AP oder BK mit schweren Krankheitssymptomen einher, die direkt durch die Patienten erfahrbar sind. Die Patienten müssen engmaschig überwacht und auf einen Verlust des Ansprechens hin untersucht werden. Gegebenenfalls ist die Möglichkeit einer alloSZT zu prüfen (von Bubnoff und Duyster, 2010). Auch die europäische Leitlinie benennt die Einleitung einer alloSZT nach Transformation in die AP oder BK als Therapiemöglichkeit (Baccarani et al., 2013).</p> <p>Die ebenfalls unter PFS zusammengefassten Kategorien „Erhö-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>„Erhöhung der Leukozytenzahl“ und „Verlust des CHR oder MCyR“ ergeben sich aus Monitoringmaßnahmen, die in allen Stadien der Erkrankung eine Progression anzeigen.</p> <p>Die Vermeidung der Progression stellt ein wesentliches Behandlungsziel der CML dar, um dem Patienten ein normales Überleben zu ermöglichen (Baccarani et al., 2012; Hehlmann, 2012). Aufgrund der auch vom G-BA beschriebenen schlechten Prognose für Patienten in der AP oder BK sollte deshalb eine Transformation nach Möglichkeit vermieden werden, weshalb bei ersten Anzeichen einer Progression, die bspw. eine Erhöhung der Leukozytenzahl und der Verlust des CHR oder MCyR sein können, ein Therapiewechsel von den Leitlinien explizit empfohlen wird.</p> <p>Eine pathologische Veränderung des peripheren Blutbildes (z.B. Veränderung der Werte der Leukozyten, des Hämoglobins und / oder der Thrombozyten) ist nach gegenwärtiger Definition einem Verlust des hämatologischen Ansprechens und damit einem Therapieversagen gleichzusetzen. In identischer Weise gilt dies obligat 6 Monate nach TKI-Therapiebeginn für den Verlust des kompletten oder partiellen zytogenetischen Ansprechens (Hochhaus et al., 2013a). Es liegen hier die Kriterien des unzureichenden Ansprechens bzw. der Resistenz gegenüber der Therapie mit dem ver-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wendeten TKI gemäß der zitierten Leitlinie vor. Eine Erhöhung der Leukozytenzahl und der Verlust des Ansprechens sind für die Patienten nicht direkt, sondern vielmehr mittelbar durch Fieber und Infektanfälligkeit erfahbar. Teilweise ist das Wiedererreichen eines hämatologischen Ansprechens für den Patienten erfahbar im Sinne der Abwesenheit von Blutarmut und Oberbauchbeschwerden. In der Summe der klinischen Phänomene ist demnach der Therapiewechsel für die Patienten erfahbar und relevant.</p> <p>Ein Therapiewechsel kann die Umstellung auf einen anderen TKI (Zweit-/ Drittlinientherapie) bedeuten oder aber eine therapeutische Alternative, d.h. die alloSZT. (Baccarani et al., 2009; von Bubnoff und Duyster, 2010).</p> <p>Im Falle einer Progression bzw. Resistenz sollte, neben der Abklärung anderer Faktoren, wie z. B. mangelnde Adhärenz oder neue Begleitmedikationen, eine Mutationsanalyse durchgeführt werden, um die Ursache des Therapieversagens festzustellen und die weitere Therapie festzulegen. Dabei sollten neben dem Mutationsstatus auch Komorbiditäten und Intoleranzen gegenüber der vorangegangenen Therapie berücksichtigt werden. Nach den deutschen Leitlinien macht bereits das Nichterreichen zeitabhängiger Meilensteine im Therapiealgorithmus den Therapiewechsel auf ein ande-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ren TKI erforderlich, wobei die Wahl des TKI auf Mutationsanalysen und der klinischen Vorgeschichte des Patienten basieren sollte (Hochhaus et al., 2013a).</p> <p>Da bei Verlust des Ansprechens der Patienten in der CP Maßnahmen zu ergreifen sind, die eine Transformation in die AP oder BK aufgrund der Krankheitsprogression verhindern sollen, muss auch der Verlust des Ansprechens in vollem Umfang in die Bewertung des PFS eingehen. Der Verlust des Ansprechens sollte neben dem etablierten Parameter MCyR auch dauerhafte Veränderungen des peripheren Blutbildes (Leukozytose, Blutarmut) umfassen.</p> <p>Aus diesen Gründen ist aus Sicht der Pfizer Pharma GmbH die Patientenrelevanz des PFS unbestritten.</p>	<p>Beim PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten. Die Progression ist definiert als: Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise, als Erhöhung der Leukozytenzahl (Verdopplung über einen Zeitraum von <math>\geq 1</math> Monat, mit einer Leukozytenzahl <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>, Bestätigung mindestens eine Woche später), Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %.</p>



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher. Die Vermeidung der Transformation ist daher ein bedeutendes Therapieziel.</p> <p>Für die Zielpopulation liegen keine Daten zum PFS vor. Somit kann auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.</p>
<p>Seite 5 Zeile 34-36</p> <p>Seite 6 Zeile 1-4</p> <p>Seite 6 Zeile 5-9</p> <p>Seite 6 Zeile 12-14</p> <p>Seite 6 Zeile</p>	<p><b>1. Darstellung der Berechnung der Patientenzahl</b></p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) kommt bei seiner Bewertung der Anzahl der Zielpopulation zu dem Schluss, dass es aufgrund der Indikation von Bosutinib nicht einfach ist die Anzahl der Patienten zu bestimmen und dass nicht alle benötigten Informationen zur Verfügung stehen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013).</p> <p>Im Folgenden soll zu den vom IQWiG als unklar bezeichneten Berechnungsschritten Stellung genommen werden.</p> <p><u>Prävalenzrate für Bayern:</u></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
15-19 Seite 6 Zeile 20-21	<p>Die angegebene Prävalenzrate beruht auf eigenen Berechnungen von Prof. Hasford, die er auf Basis von Zahlen der Kassenärztlichen Vereinigung Bayern durchgeführt hat (Hasford, persönliche Kommunikation).</p> <p>Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Inzidenz und Mortalität der CML und somit die Prävalenz sich in Bayern von den Werten in Gesamtdeutschland unterscheidet.</p> <p><u>Mortalität bei Patienten mit CML:</u></p> <p>Die in der Leitlinie genannte jährliche Mortalität von 1,5 % stammt aus Daten der deutschen CML-Studiengruppe. Gemäß dieser Daten beträgt das 8-Jahresüberleben unter Imatinib 88 %, also versterben 12 % der Patienten in diesem Zeitraum. Dies entspricht der in der Leitlinie genannten Mortalität. Diese Daten wurden erst kürzlich publiziert (Hochhaus et al., 2013b).</p> <p><u>Bestimmung der Patienten mit medizinischer Versorgungslücke:</u></p> <p>Die Kriterien zur Bestimmung der Patienten mit medizinischer Versorgungslücke für Dasatinib und Nilotinib wurden im Zulassungsverfahren von Bosutinib in Abstimmung mit CHMP definiert (European Medicines Agency, 2013d) und sind in Tabelle 4 zu-</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
<p>sammengefasst. Analog zu den mit dem CHMP abgestimmten Abgrenzungskriterien wurden die Kriterien für Imatinib bestimmt und ebenfalls in der Tabelle 4 dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: Kriterien zur Abgrenzung der Zielpopulation</p> <table border="1" data-bbox="280 715 1144 1372"> <thead> <tr> <th data-bbox="280 715 405 890">TKI</th> <th data-bbox="405 715 539 890">Mutation</th> <th data-bbox="539 715 1144 890">Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="280 890 405 1187">Imatinib<sup>1,2</sup></td> <td data-bbox="405 890 539 1187">Y253, E255, F359<sup>1</sup></td> <td data-bbox="539 890 1144 1187">Myelosuppression, Infektionen, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleuraerguss, Lungenödem, Aszites, oberflächliche Ödeme), Muskel- und Skelettschmerzen, rheumatoide Arthritis, chronische Knochen- und Gelenkerkrankungen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Perikarditis<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td data-bbox="280 1187 405 1372">Dasatinib<sup>3</sup></td> <td data-bbox="405 1187 539 1372">E255, F317</td> <td data-bbox="539 1187 1144 1372">Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hy-</td> </tr> </tbody> </table>			TKI	Mutation	Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz	Imatinib <sup>1,2</sup>	Y253, E255, F359 <sup>1</sup>	Myelosuppression, Infektionen, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleuraerguss, Lungenödem, Aszites, oberflächliche Ödeme), Muskel- und Skelettschmerzen, rheumatoide Arthritis, chronische Knochen- und Gelenkerkrankungen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Perikarditis <sup>2</sup>	Dasatinib <sup>3</sup>	E255, F317	Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hy-
TKI	Mutation	Medizinische Vorgeschichte oder nachgewiesene TKI-Intoleranz									
Imatinib <sup>1,2</sup>	Y253, E255, F359 <sup>1</sup>	Myelosuppression, Infektionen, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleuraerguss, Lungenödem, Aszites, oberflächliche Ödeme), Muskel- und Skelettschmerzen, rheumatoide Arthritis, chronische Knochen- und Gelenkerkrankungen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Perikarditis <sup>2</sup>									
Dasatinib <sup>3</sup>	E255, F317	Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hy-									

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>pertonie (Grad 3 oder 4), Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Dysfunktion, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, respiratorische Erkrankung</p>	
	<p>Nilotinib<sup>3</sup></p>	<p>Y253, E255, F359</p> <p>Koronarverschluss, Koronarstent, arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, gestörte Glukosetoleranz, Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes, Pankreatitis</p>	
<p>Quellen: 1 (Redaelli et al., 2009); 2 SmPC Imatinib (European Medicines Agency, 2013c); 3 EPAR Bosutinib (European Medicines Agency, 2013d)</p> <p>Anhand dieser mit dem CHMP abgestimmten Kriterien hat die Pfizer Pharma GmbH die Patienten in der Studie 3160A4-200-WW identifiziert, von denen bekannt ist, dass sie diese erfüllen. Diese 52 Patienten entsprechen also genau der Zielpopulation. Aufgrund fehlender Daten wurde die Zielpopulation für Bosutinib anhand des</p>			

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anteils der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke in den jeweiligen Populationen berechnet.</p> <p><u>Verteilung auf die Therapielinien:</u></p> <p>Die Folien von Guillier basieren auf einer Marktforschungsstudie die von researchpartnership.com im Auftrag von Pfizer durchgeführt wurde. Ziel der Studie war u.a. die Erhebung des aktuellen Einsatzes von CML-Produkten durch Ärzte in Abhängigkeit der Therapielinie und des Therapiestatus der Patienten (neue vs. fortgesetzte Therapie) um den derzeitigen Versorgungsalltag besser zu verstehen. Dazu füllten 225 Hämatologen und hämatologische Onkologen in Großbritannien, Frankreich, Italien, Spanien und Deutschland (21 Niedergelassene und 24 Klinikärzte) im Oktober und November 2012 einen Online-Fragebogen aus. Um an der Befragung teilnehmen zu können, mussten die Ärzte u.a. zwischen 3 und 30 Jahren Berufserfahrung haben und mindestens 5 CML-Patienten im letzten Jahr behandelt haben (researchpartnership.com, 2013).</p> <p>Die Überprüfung der in Modul 5 hinterlegten Folien als Quelle für die Aussagen in Tabelle 3-15 des Nutzendossiers hat ergeben,</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dass fehlerhafte Informationen abgelegt wurden. Pfizer bittet dies zu entschuldigen und fügt die korrekte Quelle dieser Stellungnahme bei (Guillier, 2013).</p> <p><u>Werte zur Viertlinie:</u></p> <p>Mit der Zulassung von Bosutinib stehen seit diesem Jahr neben Hydroxyharnstoff und Interferon alpha erstmals mehr als 3 TKI für die Behandlung der CML zur Verfügung. Aus diesem Grund sind vermutlich Informationen zur Viertlinienbehandlung insgesamt und die Verteilung der Phasen in dieser Therapielinie nur sehr begrenzt verfügbar. Sie fehlten auch in der zur Berechnung der Patientenzahlen herangezogenen Analyse von Mitra et al. (Mitra et al., 2012). Aufgrund der fehlenden Angaben zur Viertlinie wurde vereinfachend eine lineare Interpolation über die Verteilung in der Zweit- und der Drittlinie auf die Verteilung in der Viertlinie durchgeführt.</p> <p>Die von researchpartnership.com im Auftrag von Pfizer durchgeführte Marktforschungsstudie enthält Angaben zur Verteilung der Patienten in den verschiedenen Phasen und Therapielinien. Die Verteilung unterscheidet sich zwar v.a. in Hinblick auf die Anteil der Patienten in der akzelerierten Phase und Blastenkrise von den Ergebnissen von Mitra et al. Allerdings ändern sich die Anzahl der</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	<p>Patienten in der GKV nur minimal unter Berücksichtigung dieser Verteilung. Sie sinkt auf 378 bis 502.</p> <p>Tabelle 5: Verteilung von CML Patienten auf Krankheitsphasen und Therapielinien</p> <table border="1" data-bbox="271 715 1155 1134"> <thead> <tr> <th></th> <th>Zweitlinientherapie</th> <th>Drittlinientherapie</th> <th>Viertlinientherapie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chronische Phase</td> <td>75%</td> <td>64%</td> <td>37%</td> </tr> <tr> <td>Akzelerierte Phase</td> <td>16%</td> <td>21%</td> <td>31%</td> </tr> <tr> <td>Blastenkrise</td> <td>8%</td> <td>15%</td> <td>32%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Quelle: (researchpartnership.com, 2013)</p> <p>Die Pfizer Pharma GmbH geht davon aus, mit den vorstehenden Erläuterungen die großen Unsicherheiten hinsichtlich der Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ausgeräumt zu haben.</p>		Zweitlinientherapie	Drittlinientherapie	Viertlinientherapie	Chronische Phase	75%	64%	37%	Akzelerierte Phase	16%	21%	31%	Blastenkrise	8%	15%	32%	
	Zweitlinientherapie	Drittlinientherapie	Viertlinientherapie															
Chronische Phase	75%	64%	37%															
Akzelerierte Phase	16%	21%	31%															
Blastenkrise	8%	15%	32%															

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vor dem Hintergrund der für Bosutinib infrage kommenden Patienten und den dazu verfügbaren Daten und Quellen hält die Pfizer Pharma GmbH an ihrer Berechnung der Patientenzahl fest und sieht keinen Anlass die Spanne weiter fassen zu müssen.	Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl sowie die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben der Zielpopulation zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.
S. 7, Z. 3	<p><b>1. Darstellung der Aufdosierung</b></p> <p>Das IQWiG schreibt in seiner Bewertung der Angaben zum Verbrauch, dass die empfohlene tägliche Dosis von 500 mg entsprechend der Fachinformation von Bosutinib auf 600 mg täglich gesteigert werden darf (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2013).</p> <p>Diese Dosisanpassung ist möglich, wenn nach 8 Wochen kein komplettes hämatologisches Ansprechen oder kein komplettes zytogenetisches Ansprechen nach 12 Wochen erreicht wird.</p> <p>Neben diesen Dosissteigerungen sind gemäß der Fachinformation bei auftretenden Nebenwirkungen Behandlungsunterbrechungen mit anschließenden zum Teil vorübergehenden Dosisenkungen</p>	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>auf 400 mg täglich möglich. Dies betrifft das Auftreten von klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizitäten (erhöhte Lebertransaminasen, Diarrhoen des Schweregrads 3 bis 4 gemäß NCI CTCAE) sowie hämatologische Toxizitäten wie Neutro- und Thrombozytopenie.</p> <p>In der Studie 3160A4-200-WWW betrug die relative Dosisintensität<sup>2</sup> bei den Patienten in der chronischen Phase der CML Zweitlinientherapie im Mittel 0,88, in der chronischen Phase der CML Dritt- bzw. Viertlinientherapie 0,87, in der akzelerierten Phase 0,89 und in der Blastenkrise 0,91. Die tatsächliche Dosis lag somit im Mittel unter der empfohlenen täglichen Dosis von 500 mg.</p> <p>Die Berechnung der Jahrestherapiekosten auf Basis einer täglichen Dosis von 500 mg ist entsprechend den Vorgaben der Fachinformation und der Dosisintensität in der klinischen Studie ein zweckmäßiges Vorgehen.</p>	<p>Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wird die empfohlene Dosierung von 500 mg pro Tag entsprechend der Fachinformation herangezogen.</p>

<sup>2</sup> Die relative Dosisintensität ist die tatsächliche kumulative Dosis dividiert durch die theoretische kumulative Dosis (für die Anzahl der Tage auf Behandlung)

## Literaturverzeichnis

- [1] Apperley, J. F. 2007. Part I: mechanisms of resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *The lancet oncology*, 8, 1018-1029.
- [2] Baccarani, M., Saglio, G., Goldman, J., et al. 2006. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*, 108, 1809-20.
- [3] Baccarani, M., Cortes, J., Pane, F., et al. 2009. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*, 27, 6041-6051.
- [4] Baccarani, M., Pileri, S., Steegmann, J. L., et al. 2012. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 23 Suppl 7, vii72-7.
- [5] Baccarani, M., Deininger, M. W., Rosti, G., et al. 2013. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*, 122, 872-884.
- [6] CHMP. 2006. Guideline on Clinical Trials in Small Populations. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003615.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003615.pdf) [Aufgerufen am 20.08.2013].
- [7] Cortes, J., Talpaz, M., O'Brien, S., et al. 2003. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 98, 1105-1113.
- [8] Cortes, J. E., Hochhaus, A., le Coutre, P. D., et al. 2011. Minimal cross-intolerance with nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic or accelerated phase who are intolerant to imatinib. *Blood*, 117, 5600-5606.
- [9] Deininger, M., Schleuning, M., Greinix, H., et al. 2006. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*, 91, 452-459.
- [10] Deininger, M., O'Brien, S. G., Guilhot, F., et al. International Randomized Study of Interferon vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*, 2009. AMER SOC HEMATOLOGY 1900 M STREET. NW SUITE 200, WASHINGTON, DC 20036 USA, 462-462.
- [11] European Medicines Agency. 2012. Summary of Product Characteristics - Sprycel. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000709/WC500056998.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/WC500056998.pdf) [Aufgerufen am 04.08.2013].
- [12] European Medicines Agency. 2013a. Summary of Product Characteristics - Tasigna. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000798/WC500034394.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/WC500034394.pdf) [Aufgerufen am 04.08.2013].
- [13] European Medicines Agency. 2013b. Summary of Product Characteristics - Bosulif. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002373/WC500141721.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002373/WC500141721.pdf) [Aufgerufen am 05.08.2013].
- [14] European Medicines Agency. 2013c. Summary of Product Characteristics - Glivec. Verfügbar: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000406/WC500022207.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/WC500022207.pdf) [Aufgerufen am 06.08.2013].

- [15] European Medicines Agency. 2013d. European Public Assessment Report: Bosutinib (Bosulif). EMEA/H/C/2373.
- [16] Ferdinand, R., Mitchell, S. A., Batson, S., et al. 2012. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *Journal of blood medicine*, 3, 51.
- [17] Fruehauf, S., Topaly, J., Buss, E. C., et al. 2007. Imatinib combined with mitoxantrone/etoposide and cytarabine is an effective induction therapy for patients with chronic myeloid leukemia in myeloid blast crisis. *Cancer*, 109, 1543-1549.
- [18] Giles, F., O'Dwyer, M. & Swords, R. 2009. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*, 23, 1698-1707.
- [19] Gorre, M. E., Mohammed, M., Ellwood, K., et al. 2001. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science*, 293, 876-880.
- [20] Gratwohl, A., Brand, R., Apperley, J., et al. 2006. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *haematologica*, 91, 513-521.
- [21] Guillier, M. 2013. CML Market Situation in EU. Market Research Detailed Results (fieldwork in Oct.-Nov. 2012).
- [22] Hehlmann, R., Heimpel, H., Hasford, J., et al. 1994. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group [see comments]. *Blood*, 84, 4064-4077.
- [23] Hehlmann, R., Berger, U., Pfirrmann, M., et al. 2003. Randomized comparison of interferon  $\alpha$  and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-Study II): prolongation of survival by the combination of interferon  $\alpha$  and hydroxyurea. *Leukemia*, 17, 1529-1537.
- [24] Hehlmann, R., Berger, U., Pfirrmann, M., et al. 2007. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*, 109, 4686-4692.
- [25] Hehlmann, R. 2012. How I treat CML blast crisis. *Blood*, 120, 737-747.
- [26] Hochhaus, A., Baccarani, M., Deininger, M., et al. 2008. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia*, 22, 1200-1206.
- [27] Hochhaus, A. 2011. Educational session: managing chronic myeloid leukemia as a chronic disease. *ASH Education Program Book*, 2011, 128-135.
- [28] Hochhaus, A., Baerlocher, G. M., Brümmendorf, T. H., et al. 2013a. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Leitlinie. Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml/chronische-myeloische-leuka-mie-cml.pdf> [Aufgerufen am 26.02.2013].
- [29] Hochhaus, A., Lüftner, D. & Mackensen, A. 2013b. Gezielte Therapie: alte und neue Hoffnungsträger. *Onkologie*, 36, 2-11.
- [30] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2007a. N05-03A Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen - Abschlussbericht. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese\\_verfahren/n05\\_03a\\_stammzelltransplantation\\_bei\\_akuter\\_lymphatischer\\_leukamie\\_all\\_und\\_a\\_kuter\\_myeloischer\\_leukamie\\_aml\\_bei\\_erwachsenen.1177.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese_verfahren/n05_03a_stammzelltransplantation_bei_akuter_lymphatischer_leukamie_all_und_a_kuter_myeloischer_leukamie_aml_bei_erwachsenen.1177.html) [Aufgerufen am 20.08.2013].

- [31] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2007b. N05-03A Stammzelltransplantation bei den Indikationen Akute lymphatische Leukämie (ALL) und Akute myeloische Leukämie (AML) bei Erwachsenen -- Dokumentation der Stellungnahmen –Anhang H – zum Abschlussbericht. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/de/projekte\\_ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese\\_verfahren/n05\\_03a\\_stammzelltransplantation\\_bei\\_akuter\\_lymphatischer\\_leukamie\\_all\\_und\\_a\\_kuter\\_myeloischer\\_leukamie\\_aml\\_bei\\_erwachsenen.1177.html](https://www.iqwig.de/de/projekte_ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese_verfahren/n05_03a_stammzelltransplantation_bei_akuter_lymphatischer_leukamie_all_und_a_kuter_myeloischer_leukamie_aml_bei_erwachsenen.1177.html) [Aufgerufen am 20.08.2013].
- [32] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_4\\_0.pdf](https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4_0.pdf) [Aufgerufen am 04.03.2013].
- [33] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2013. Bosutinib – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 SGB V. Verfügbar: [https://www.iqwig.de/download/G13-01\\_Bosutinib\\_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/G13-01_Bosutinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf) [Aufgerufen am 20.08.2013].
- [34] Irvine, E. & Williams, C. 2013. Treatment-, Patient-, and Disease-Related Factors and the Emergence of Adverse Events with Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*.
- [35] Kantarjian, H. M., Deisseroth, A., Kurzrock, R., et al. 1993. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood*, 82, 691-703.
- [36] Kantarjian, H. M., Giles, F. J., Bhalla, K. N., et al. 2011. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*, 117, 1141-1145.
- [37] Keller-v. Amsberg, G. & Brümmendorf, T. H. 2012. Novel aspects of therapy with the dual Src and Abl kinase inhibitor bosutinib in chronic myeloid leukemia. *Expert review of anticancer therapy*, 12, 1121-1127.
- [38] Leitner, A. & Hehlmann, R. 2011. Moderne Therapie der chronisch myeloischen Leukämie. *Der Internist*, 52, 209-217.
- [39] Levinson, N. M. & Boxer, S. G. 2012. Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PloS one*, 7, e29828.
- [40] Mauro, M. J. & Deininger, M. W. 2009. Management of drug toxicities in chronic myeloid leukaemia. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 22, 409-429.
- [41] Melo, J. V. & Ross, D. M. 2011. Minimal Residual Disease and Discontinuation of Therapy in Chronic Myeloid Leukemia: Can We Aim at a Cure? *ASH Education Program Book*, 2011, 136-142.
- [42] Mitra, D., Trask, P. C., Iyer, S., et al. 2012. Patient characteristics and treatment patterns in chronic myeloid leukemia: evidence from a multi-country retrospective medical record chart review study. *International journal of hematology*, 95, 263-273.
- [43] O'Brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A., et al. 2003. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 348, 994-1004.
- [44] Palandri, F., Castagnetti, F., Testoni, N., et al. 2008. Chronic myeloid leukemia in blast crisis treated with imatinib 600 mg: outcome of the patients alive after a 6-year follow-up. *Haematologica*, 93, 1792-1796.
- [45] Palandri, F., Castagnetti, F., Alimena, G., et al. 2009. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia

treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *haematologica*, 94, 205-212.

- [46] Pinilla-Ibarz, J., Cortes, J. & Mauro, M. J. 2011. Intolerance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 117, 688-697.
- [47] Quintás-Cardama, A., Kantarjian, H. M. & Cortes, J. E. 2009. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer control: journal of the Moffitt Cancer Center*, 16, 122.
- [48] Redaelli, S., Piazza, R., Rostagno, R., et al. 2009. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *Journal of clinical oncology*, 27, 469-471.
- [49] researchpartnership.com. 2013. 1284: CML ATU.
- [50] Sawyers, C. L. 1999. Chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*, 340, 1330-1340.
- [51] Soverini, S., Martinelli, G., Rosti, G., et al. 2012. Advances in treatment of chronic myeloid leukemia with tyrosine kinase inhibitors: the evolving role of Bcr-Abl mutations and mutational analysis. *Pharmacogenomics*, 13, 1271-1284.
- [52] von Bubnoff, N. & Duyster, J. 2010. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Deutsches Arzteblatt International*, 107, 114.
- [53] Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2011a. Response by Baseline Bcr-Abl Mutation Status - from - Full Clinical Study Report: a Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. Version 2.
- [54] Wyeth Pharmaceuticals Inc. 2011b. Full Clinical Study Report: a Phase 1/2 Study of SKI-606 in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. Version 2.

## 5.2 Stellungnahme Leukämie-Online / leukaNET e.V

Datum	19. August 2013
Stellungnahme zu	Bosutinib - 2013-05-01-D-064
Stellungnahme von	Leukämie-Online / leukaNET e.V. vertreten durch Jan Geissler, 1. Vorsitzender

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Leukämie-Online / LeukaNET e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>LeukaNET e.V. als eine von CML-Patienten und Angehörigen betriebene gemeinnützige Selbsthilfeorganisation ist mit <a href="http://www.leukaemie-online.de">www.leukaemie-online.de</a> seit 2002 die meistfrequentierte deutschsprachige Online-Plattform für Betroffene verschiedenster Leukämien, auf der wir in über 1.800 Artikeln über Neuigkeiten aus der Leukämieforschung und von hämatologischen Fachkonferenzen berichteten und in einem Online-Forum mit über 19.000 Beiträgen Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet plus Österreich und deutschsprachiger Schweiz eine Austauschplattform bieten. Etwa die Hälfte unserer Plattformteilnehmer sind CML-Patienten und deren Angehörige. Wir sind auch Mitgründer und Koordinator des CML Advocates Network, einem Verbund von 79 CML-Patientenorganisationen in 63 Ländern, das auf Forschungsebene sehr intensiv mit den verschiedenen CML-Studiengruppen weltweit zusammenarbeitet. In dem Zusammenhang sind uns die in der o.g. Nutzenbewertung genannten Studien mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib sehr geläufig.</p> <p>Als Patientenorganisation – und auch als selbst Betroffene – begleiten wir die Entwicklung der CML-Therapie mittlerweile seit der Zeit vor Verfügbarkeit der heutigen Tyrosinkinasehemmer, in der die Erkrankung für die Mehrheit der Patienten zumeist binnen weniger Jahre tödlich verlief, hin zu einer heute chronischen Erkrankung. Tagtäglich unterstützen wir Patienten, die mit Imatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib, Interferon oder Stammzelltransplantation behandelt wurden oder werden. Ein großer Teil der Kommunikation fokussiert sich auf Patienten, die wegen nachgewiesener Resistenz oder Intoleranz Entscheidungen fällen müssen und daher Kontakt zur Selbsthilfe und anderen Betroffene</p>	

Stellungnehmer: Leukämie-Online / LeukaNET e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nen suchen.	
<p>Die Population, bei denen die CML-Erstlinientherapie nicht wie erhofft funktioniert, ist erheblich. Bei Imatinib sind nach 3-5 Jahren nur noch 63%-79% und nach 8 Jahren nur noch 50% der in chronischer Phase behandelten Patienten unter Imatinib-Erstlinientherapie. Unter Dasatinib und Nilotinib sind nach 3 Jahren nur noch etwa 70% der Patienten unverändert unter der jeweiligen Erstlinientherapie (Quelle: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, M. Baccarani et al, Blood 2013, doi:10.1182/blood-2013-05-501569).</p> <p>Steht keine verträgliche oder wirksame Therapie mit den besagten Tyrosinkinasehemmern mehr zur Verfügung, die die Erkrankung auf längere Sicht in der chronischen Phase stabilisieren kann, besteht die einzige Überlebensoption in der Durchführung der Stammzelltransplantation, die, einen passenden Spender vorausgesetzt, mit einer Sterblichkeit von 10%-40%, abhängig von Aggressivität, Phase der Erkrankung und Kompatibilität des Spenders, verbunden ist. Ein erheblicher Teil der Überlebenden kämpft zudem danach dauerhaft mit einer erheblichen transplantationsbedingten Morbidität durch Reaktionen der Spenderzellen gegen das Wirtssystem.</p> <p>In Zusammenfassung bedeutet dies aus Patientensicht, dass mindestens ein Drittel aller CML-Patienten in chronischer Phase ihre Erstlinientherapie aufgrund von Resistenzen oder Nebenwirkungen wechseln müssen. Für einige von diesen, insbesondere derer, bei denen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib nicht verträglich sind, ist Bosutinib eine wichtige Option, die Stammzelltransplantation dagegen die einzige ernstzunehm-</p>	



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mende, aber mit hoher Mortalität und Morbidität verbundene Alternative.</p> <p><b>Aus Patientensicht begrüßen wir daher die Verfügbarkeit von Bosutinib für CML-Patienten, bei denen Imatinib, Dasatinib und Nilotinib als nicht geeignete Therapieoptionen angesehen werden.</b></p>	<p>Aus den Erläuterungen ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V.</p>
<p><b>Wahl der Vergleichstherapie (S. 60ff)</b></p> <p>Im Falle eines Versagens oder der Unverträglichkeit von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib bestand vor Zulassung von Bosutinib die einzige realistische Therapieoption in der Durchführung der Stammzelltransplantation, da weder Interferon noch Hydroxyurea angemessen wirksame Monotherapien darstellen.</p> <p>Es gibt daher neben der Stammzelltransplantation in dieser Situation keine Vergleichstherapie, und diese wäre aufgrund der erwähnten hohen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken und den Einschränkungen bzgl. Alter und Verfügbarkeit vollkompatibler Spender für die meisten Patienten als Vergleichsarm nicht akzeptabel.</p> <p>Insbesondere für die gegen andere TKI intolerante Population stellen sich ethische Bedenken eines solchen Vergleichsarms, da bei diesen Patienten Imatinib, Dasatinib und Nilotinib ja nicht aufgrund fehlender Wirksamkeit, sondern primär aufgrund von Unverträglichkeit abgebrochen oder in suboptimalen Dosen angewendet wird. Es wäre aus unserer Sicht fragwürdig, Patienten mit nicht-hämatologischen Intoleranzen in eine Stammzelltransplantation mit 10-40% Mortalität und zusätzlicher Morbidität zu randomisieren, wenn ein zu erprobendes Medikament mit in Vorstudien deutlich anderem Nebenwirkungsprofil im Studienarm zur</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p>

Stellungnehmer: Leukämie-Online / LeukaNET e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Verfügung stände.	
<p><b>Schlechtere Wirksamkeit von Bosutinib bei Patienten mit Resistenz als mit Intoleranz (S. 12 und S. 62)</b></p> <p>Dieser Effekt ist aufgrund gut dokumentierter, langjähriger klinischer Erfahrung mit Nilotinib und Dasatinib wenig überraschend, denn vergleichbare Beobachtungen wurden in den Zweitlinienstudien von Nilotinib und Dasatinib bereits nachgewiesen.</p> <p>Dasatinib, Nilotinib <i>und Bosutinib</i> haben gegenüber Imatinib ein sehr kleines Spektrum resistenter Mutationen, aber ein bereits in der Nutzenbewertung dokumentiertes hohes Maß an Kreuz-Resistenz. Die meisten Mutationen werden von allen drei Tyrosinkinasehemmern (TKIs) überwunden. Bei Vorliegen einer Mutation unter Dasatinib und Nilotinib ist die Wahrscheinlichkeit, dass auf dem gleichen Wirkmechanismus beruhende Bosutinib eine vorhandene Resistenz verhindert, daher vergleichsweise klein.</p> <p>Hingegen zeigte Bosutinib aufgrund anderer „Off-Target-Hemmungen“ ein deutlich unterschiedliches Nebenwirkungsprofil als Dasatinib und Nilotinib. Wie in der Nutzenbewertung erwähnt, erleidet nur ein kleiner Teil der Patienten, die eine Nebenwirkungen unter Imatinib zeigen, dieselbe Nebenwirkung auch unter Bosutinib. Dies deckt sich mit unserer subjektiven Erfahrung, dass ein erheblicher Teil der Patienten mit nicht-hämatologischen Nebenwirkungen diese nicht im selben Maße unter einem anderen TKI zeigten.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V keine Konsequenzen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Patientenrelevanz des Endpunkts PFS (S. 32)</b></p> <p>Aus Sicht von CML-Patienten ist es schwer nachzuvollziehen, dass im Bericht die Patientenrelevanz des Endpunkts PFS „nicht eindeutig einzuschätzen“ dargestellt wird.</p> <p>Fakt ist, dass die CML heute – mit Ausnahme der mit hoher Mortalität und Morbidität verbundenen Stammzelltransplantation – nur in chronischer Phase dauerhaft zu kontrollieren ist. Eine Progression der Erkrankung ist in der Literatur mit längerfristiger Unwirksamkeit sämtlicher verfügbarer TKI-Therapien und damit der Erforderlichkeit eines Therapiewechsels belegt. Die Vorzeichen einer Akzeleration – Verlust der hämatologischen Remission, Verlust der kompletten zytogenetischen Remission, Verlust der MMR, Auftreten zusätzlicher Mutationen – werden in den aktuellen Therapieempfehlungen des European Leukemia-NET als Therapieversagen und damit mit therapeutischem Handlungsbedarf definiert (Quelle in „Blood“ siehe oben).</p> <p>Progressionsfreiheit unter Beibehaltung oder Verbesserung eines einmal erreichten Ansprechens ist seit Jahren das in CML primär patientenrelevante Therapieziel, eine bestätigte Verschlechterung einer oder mehrerer Parameter bedeutet für den Patienten engmaschige Überwachung und höchstwahrscheinlich Therapiewechsel oder im schlechten Fall Akzeleration zur Blastenkrise.</p> <p>Aus Patientensicht können wir daher die Schlussfolgerung, dass PFS als Endpunkt „nicht eindeutig einzuschätzen“ sei, weil es sich um einen „kombinierten Endpunkt“ aus Mortalität und Morbidität zusammensetzt, deren Kategorien „unterschiedliche Relevanz und Schwere“ habe,</p>	<p>Beim PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten. Die Pro-</p>

Stellungnehmer: Leukämie-Online / LeukaNET e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schwer nachzuvollziehen. Wir können dies allenfalls in technischer Systematik, nicht aber in patientenrelevanter Bewertung begründet sehen.	<p>gression ist definiert als: Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blasten-krise, als Erhöhung der Leukozytenzahl (Verdopplung über einen Zeitraum von <math>\geq 1</math> Monat, mit einer Leukozytenzahl <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>, Bestätigung mindestens eine Woche später), Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %.</p> <p>Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher. Die Vermeidung der Transformation ist daher ein bedeutendes Therapieziel.</p> <p>Für die Zielpopulation liegen keine Daten zum PFS vor. Somit kann auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.</p>

**Stellungnahme zu spezifischen Aspekten**

Keine Stellungnahme

## **Literaturverzeichnis**

1. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia, M. Baccarani et al, Blood 2013, doi:10.1182/blood-2013-05-501569.

### 5.3 Stellungnahme Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	21.08.2013
Stellungnahme zu	Bosutinib - 2013-05-01-D-064
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Bristol-Myers Squibb GmbH &amp; Co. KGaA vertreibt seit 2007 den Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Dasatinib (Sprycel®) im deutschen Markt. Die aktuelle Fachinformation beschreibt die Zulassung folgendermaßen:</p> <p><i>SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• <i>neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.</i></li><li>• <i>CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat.</i></li><li>• <i>Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (ALL) oder lymphatischer Blastenkrise der CML mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Therapie (1).</i></li></ul> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung für Bosutinib werden Aspekte erörtert, die für die gesamte Klasse der TKI in der Behandlung der CML von Bedeutung sind. Aus diesem Grund wollen wir uns als Anbieter eines TKI der zweiten Generation mit einigen Anmerkungen und Überlegungen an dem Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V beteiligen.</p> <p>Bosutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens („Orphan Drug“); gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen somit als durch die Zulassung belegt. In diesen Fällen stützt der G-BA seine Bewertung zum Ausmaß des Zusatznutzens regelhaft auf die Zulassungsstudie(n). Im Fall von Bosutinib ist dies eine einarmige, multizentrische, offene Phase-I/II-Studie zur</p>	



Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit (3160A4-200-WW). Aufgrund der fehlenden Kontrollgruppe und Verblindung (sowie der geringen Fallzahl) wird bei der Studie von einem hohen Verzerrungspotential ausgegangen (siehe G-BA Bewertung S. 10).</p> <p>Neben dem Status als Orphan Drug weist Bosutinib eine weitere zulassungsrechtliche Besonderheit auf, da die Zulassung unter den Bedingungen der Verordnung (EG) Nr. 507/2006 der Kommission über die bedingte Zulassung von Humanarzneimitteln erteilt wurde („conditional approval“).</p> <p>Eine bedingte Zulassung setzt die Einschätzung des CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) voraus, dass mit dem neuen Arzneimittel eine medizinische Versorgungslücke geschlossen werden kann und ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels besteht. Davon unbenommen bleibt die Anforderung, dass der Hersteller eine umfangreichere Studie vorlegen muss und dass diese und weitere Evidenz jährlich von der Zulassungsbehörde bewertet wird (2).</p> <p>Anders als im Umgang mit Orphan Drugs beinhaltet die Verfahrensordnung zur frühen Nutzenbewertung keine Regeln, die diesen Besonderheiten des Zulassungsverfahrens und dem zugrunde liegenden therapeutischen Bedarf Rechnung tragen.</p> <p>Insofern begrüßen wir ausdrücklich, dass der G-BA in seiner Nutzenbewertung den Überlegungen der EMA prinzipiell folgt und die Nutzenbewertung der Zulassungsbewertung in vielerlei Hinsicht nachgebildet ist. Dies bezieht sich auf die Akzeptanz der pivotalen Population („Patienten mit Versorgungslücke“, siehe unten) als auch auf die wichtigsten Endpunkte der Zulassungsstudie. Diese sind gutes zytogenetisches Ansprechen (mCyR), gutes molekulares Ansprechen (MMR), hämatologisches Ansprechen (CHR) sowie progressionsfreies Überleben im Sin-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>ne einer Vermeidung der Transformation in die akzelerierte Phase oder Blastenkrise als Morbiditätsendpunkt. Diese Endpunkte werden vom G-BA in der vorliegenden Nutzenbewertung als relevante Endpunkte akzeptiert und für die Bewertung herangezogen.</p> <p>Der G-BA folgt in seiner Nutzenbewertung dem Vorgehen der EMA zudem in Bezug auf die Zulassungspopulation, die einer Subgruppe der Studienpopulation entspricht. Demnach konzentriert sich die Nutzenbewertung auf die <b>Patienten mit Versorgungslücke</b>, also auf jene Patienten, bei denen Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib versagt haben und die jeweils übrigen zugelassenen TKI aufgrund Resistenz oder Intoleranz nicht als angemessene Behandlungsoption angesehen wurden. Aus diesem Grund wurden in der Nutzenbewertung aus der Gesamtzahl der Studienteilnehmer in 3160A4-200-WW (546 Patienten in allen Phasen der CML), 52 Patienten gesondert ausgewertet, die der Definition „mit Versorgungslücke“ entsprechen.</p> <p>Dem Vorgehen der EMA folgend, wurde in der Nutzenbewertung zusätzlich zu den Ergebnissen der Patienten mit Versorgungslücke auch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 200-WW unterstützend angegeben. In der Diskussion zu Nebenwirkungen und Sicherheit werden auch die Daten einer laufenden Phase III (Studie 3160A4-3000-WW) von Bosutinib vs. Imatinib bei therapienaiven Ph+ CML-Patienten hinzugezogen, die vom bestehenden Zulassungsstatus abweicht. Um die Datenlage zu stärken, wurden zusätzlich noch 16 Patientenberichte aus dem Compassionate Use Programm von der Zulassungsbehörde berücksichtigt (aggregierte Informationen liegen jedoch nicht vor).</p> <p>Wir befürworten die Vorgehensweise des G-BA, der der Zulassungsbewertung in Bezug auf die pivotale Population folgt und bewerten positiv, dass die zur Verfügung stehende Evidenz umfassend in der Nutzenbewertung Eingang findet. Dieses Vorgehen unterstützt die der bedingten</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zulassung zugrunde liegenden Intention, dass für Patienten mit Versorgungslücke – also für jene Patienten, für die keine der bewährten Therapiealternativen mehr besteht – eine weitere Behandlungsoption im deutschen Markt zeitnah zur Verfügung gestellt wird.</p> <p>Zugleich findet sich in der Nutzenbewertung des G-BA kein Hinweis auf die Besonderheiten der Zulassung. Eine explizite Auseinandersetzung mit den Kriterien der Zulassungsbehörden im Umgang mit der Güterabwägung zwischen der Forderung nach bestmöglicher Evidenz und dem Erfordernis der Verfügbarkeit halten wir für wünschenswert, um eine mit den Anforderungen der Zulassungsbehörden widerspruchsfreie Spruchpraxis zu entwickeln. Dies betrifft auch weitere Punkte wie die Anforderungen an die Ableitung eines Beleges aus einer einzelnen Studie oder die Akzeptanz von Surrogaten bis zum Vorliegen patientenrelevanter Endpunkte.</p>	<p>Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. 5-6, 8, 10	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p><b>Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation</b></p> <p>Der pU stellt bereits in seinem Dossier klar, dass es keine Daten zu den von der Zulassung umfassten Patienten mit einer Versorgungslücke gibt. Es ist demnach unklar, wie viele Patienten aus der Gesamtpopulation mit CML schon mit mindestens einem TKI behandelt und bei denen zusätzlich Imatinib, Dasatinib und Nilotinib nicht als geeignete Handlungsoptionen angesehen werden. Der pU hat basierend auf unterschiedlichen Quellen und Angaben eine Spanne von 381-506 Patienten berechnet.</p> <p>Das IQWiG gesteht dem pU zu, dass es insgesamt schwer sei, die Anzahl der Zielpopulation zu bestimmen und verweist darauf, ebenfalls keine Zahlen zum Anteil der Patienten mit Resistenzen zur Verfügung zu haben (S. 5-6). In Folge belässt es das IQWiG – zunächst – bei einer kritischen Würdigung der Daten des pU. Anschließend kommentiert das IQWiG, die Herleitung des pU sei an einigen Stellen unklar bzw. nicht durch Quellen belegt (S. 10) und folgert, dass die Spanne mit großer Unsicherheit behaftet sei und „deutlich weiter gefasst werden sollte“ (S. 8).</p> <p>Die Anzahl der GKV-Patienten ist Teil des G-BA Beschlusses und hat eine hohe Relevanz, da auf dieser Angabe basierend die finan-</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ziellen Auswirkungen für die GKV ermittelt werden. Die bestmögliche Abschätzung der Patientenzahlen ist somit unabdingbar zur sachgerechten Beschlussfassung in Bezug auf Kapitel 5, G-BA Verfahrensordnung § 20 Abs.3 Satz 2.</p> <p>Wir vermissen an dieser Stelle der IQWiG-Bewertung eine begründete und nachvollziehbare Angabe zum <i>Ausmaß</i> der angeregten Änderung.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <b>Wir regen an, beim IQWiG die begründete Konkretisierung seiner Bewertung zur Größe der Zielpopulation zu erfragen.</b></p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl sowie die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben der Zielpopulation zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>
G-BA S. 14, Z. 4-5	<p><u>Anmerkung:</u> Der G-BA schreibt, dass Dasatinib in der Second-Line-Behandlung nach Imatinib-Versagen eingesetzt wird. Die Zulassung von Dasatinib umfasst indes auch therapie-naive Patienten (1).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <b>Um diesen Sachverhalt zutreffend darzustellen, bitten wir auf Seite 14 in Zeile 3 folgende Ergänzung vorzunehmen:</b></p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>„Dasatinib wird bei therapie-naiven Patienten („first-line“) und in der Second-Line-Behandlung nach Versagen eines anderen in der first-line Therapie zugelassenen TKI eingesetzt.“</b>	
G-BA S. 35, 2ter Ab- schnitt	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In dem Abschnitt zur Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz wird die Bedeutung der molekularen Ansprechrate (MMR) für das Gesamtüberleben als auch für die Progression in die AP oder BK dargestellt. In diesem Zusammenhang wird auch die DASISION-Studie (Vergleich Dasatinib vs. Imatinib) zitiert. Die Daten stellen 12-Monatsdaten dar, wie korrekt zitiert in Kantarjian 2010.</p> <p>Wir weisen darauf hin, dass inzwischen gezeigt wurde, dass ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen bereits zum 3. bzw. zum 6. Monat prädiktiv für das Gesamtüberleben, das Progressionsfreie Überleben und die Transformationsraten in die fortgeschrittenen Phasen (AP/BK) ist (3), (4).</p> <p>Des Weiteren konnten Saglio et al., Abstract 1675, ASH 2012 für die DASISION-Daten zeigen, dass das Erreichen einer MMR (BCR-ABL <math>\leq</math> 1%) zum 6-Monatszeitpunkt das Risiko für eine Transformation in fortgeschrittene Phasen (AP/BK) verringert (5).</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p><b>Wir regen die Einbeziehung der neuesten Erkenntnisse zur Einschätzung der Patientenrelevanz der MMR an und würden den Verweis auf die genannte Literatur in diesem Punkt begrüßen.</b></p>	<p>Insgesamt liegen nur geringe Fallzahlen zum MMR für die Zielpopulation vor. 4 der 15 Patienten (26,7 %) in der CP Zweitlinie und 3 der 21 Patienten (14,3 %) in der CP Dritt- und Viertlinie erreichten ein MMR. 1 Patient in der AP (20 %) erreichte unter Bosutinib ein CMR und konnte dieses bis zum Datenschnitt über 92 Wochen aufrechterhalten, ohne die Therapie abzubrechen. Kein Patient in der BK erreichte ein MMR. Insbesondere aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe kann keine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens abgeleitet werden.</p>
G-BA S. 67 letzter Absatz	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die Nutzenbewertung enthält folgende Passagen: „Aus den vorgelegten Unterlagen könne abgeleitet werden, dass Patienten der CP-CML mit den Mutationen F317L und E255V, die eine Dasatinib-Resistenz zur Folge haben, möglicherweise auf Bosutinib ansprechen.“ Und „Für die E255K/V-Mutation scheint jedoch weder Bosutinib noch Nilotinib oder Dasatinib wirksam zu sein.“</p> <p>Wir weisen darauf hin, dass die Datenlage die Folgerung nicht zulässt, dass Dasatinib bei Vorliegen einer E255K/V-Mutation nicht wirksam sei.</p>	

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Bezüglich der Mutation E255V konnte Müller et al zeigen, dass 4 von 11 Dasatinib-Patienten mit dieser Mutation eine CCyR erreicht haben (6). Auch findet man in Arbeiten, die die in vitro Sensitivität dieser Mutation auf Dasatinib getestet haben unterschiedliche Angaben. So kommen Redaelli et al. auf IC50-Werte, die auf eine intermediäre Sensitivität schließen lassen (7).</p> <p>Ein ähnliches Bild ergibt sich für die Mutation E255K. Hier konnten 6 von 16 Dasatinib-Patienten mit dieser Mutation eine CCyR erreichen (6) und Arbeiten, die die in vitro Aktivität dieser Mutation auf Dasatinib getestet haben, kommen auf IC50-Werte, die ebenfalls auf eine intermediäre Sensitivität gegenüber Dasatinib schließen lassen (7), (8). Der vom G-BA formulierte Anschein der Nichtwirksamkeit bei Vorliegen einer E255V/K-Mutation ist somit für Dasatinib nicht zutreffend.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> <b>Richtigstellung dahingehend, dass bei Vorliegen einer E255V/K-Mutation Hinweise auf intermediäre Sensitivität gegenüber Dasatinib vorliegen.</b></p>	<p>Aus dem Einwand ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V.</p>



## Literaturverzeichnis

1. Bristol-Myers-Squibb. Fachinformation. SPRYCEL® Filmtabletten. München: Bristol-Myers-Squibb GmbH & Co. KGaA; Stand: Nov. 2012.
2. European Medicines Agency (EMA). Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Bosulif. EMA/42251/2013. EMEA/H/C/002373. London, UK2013. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Summary\\_for\\_the\\_public/human/002373/WC500141696.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002373/WC500141696.pdf).
3. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102.
4. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, Milojkovic D, May P, Wang L, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013 Feb 4 [Epub ahead of print].
5. Saglio G, Kantarjian H, Shah N, Jabbour E, Quintas-Cardama A, Steegmann JL, et al., editors. Early Response (Molecular and Cytogenetic) and Long-term Outcomes in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP): Exploratory Analysis of DASISION 3-Year Data. [Poster presented at] 54th ASH Annual Meeting; 2012 Dec 8-11; Atlanta/GA, USA.
6. Müller MC, Cortes JE, Kim D-W, Druker BJ, Erben P, Pasquini R, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood*. 2009 Dec 3 114(24):4944-53.
7. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistrini V, Perini P, Marega M, et al. Activity of Bosutinib, Dasatinib, and Nilotinib Against 18 Imatinib-Resistant BCR/ABL Mutants. *J Clin Oncol*. 2008 Dec 15 [Epub ahead of print].
8. Burgess MR, Skaggs BJ, Shah NP, Lee FY, Sawyers CL. Comparative analysis of two clinically active BCR-ABL kinase inhibitors reveals the role of conformation-specific binding in resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(9):3395-400.

#### 5.4 Stellungnahme Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)

Datum	22.08.2013
Stellungnahme zu	Bosutinib/Bosulif®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Ch.-Markos Dintsios, Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Allgemein</b></p> <p>Am 01. August 2013 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Webseite die von ihm erstellte Nutzenbewertung zusammen mit der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) erstellten Bewertung zur Anzahl der GKV- Patienten in der Zielpopulation und zu den Therapiekosten für das Orphan-Medikament Bosutinib (Bosulif®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht. Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.</p> <p>Bosutinib ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.</p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von ein bis zwei Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Sie kommt in allen Altersgruppen vor, wobei bei über 90 % der CML-Patienten eine spezifische Chromosomenaberration vorliegt, auf die sich die Zulassung von Bosutinib bezieht. Die Erkrankung wird in drei Stufen unterteilt, die chronische Phase (CP), die akzelerierte Phase (AP) und die Blastenkrise (BK), wobei sie in der Regel in der chronischen Phase, meist als Zufallsbefund, da hier klinische Symptome häufig fehlen, erkannt wird.</p> <p>Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib basiert auf der Zulassungsstudie 3160A4-200-WW, einer einarmigen, multizentrischen, offenen Phase-I/II-Studie zur Evaluation der Wirksamkeit und Sicherheit. In die Bewertung gingen folgende Endpunkte ein: Mortalität, Molekulares Ansprechen, Zytogenetisches Ansprechen,</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hämatologisches Ansprechen und Progressionsfreies Überleben (wobei hier der G-BA aufgrund der kombinierten Endpunktdefinition diesen der Endpunktkategorie Morbidität zuordnet, ihn jedoch in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen vermag).</p> <p>Nach § 35a SGB V gilt der Zusatznutzen eines Arzneimittels für seltene Leiden durch die Zulassung als belegt. Grundlage der Bewertung sind die Zulassungsstudien.</p> <p>Der Hersteller beansprucht einen erheblichen Zusatznutzen. Über das Ausmaß des Zusatznutzens entscheidet der G-BA in seiner noch ausstehenden Beschlussfassung.</p> <p>Auch diesmal hat der G-BA allerdings seine Aussage zum Zusatznutzen vorenthalten. Hierdurch wird die Stellungnahme zur G-BA-eigenen Bewertung deutlich erschwert.</p>	
<p><b>G-BA Bewertung</b></p> <p><b>Zusammenfassung der Bewertung und Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens in Kombination mit Endpunkte und Erhebungsinstrumente und Ergebnisse zum Zusatznutzen</b></p> <p>Der G-BA gibt in seiner Bewertung an, dass der Endpunkt Progressionsfreies Überleben (PFS) aufgrund der kombinierten Endpunktdefinition der Endpunktkategorie Morbidität zuordnet wird, ihn jedoch in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen vermag. Definiert wird PFS in diesem Zusammenhang als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten – je nachdem was zuerst eintritt. Die Todesursache spielt dabei keine Rolle. Die Progression als solche wiederum wird durch den Prüfarzt beurteilt und ist definiert als: (i) Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise, (ii) Erhöhung der Leukozytenzahl (WBC) (Verdopplung über einen Zeitraum von 1 Monat, mit einer WBC-Zahl &gt; 20×10<sup>9</sup>/l (Bestätigung mindestens eine Woche später)), (iii) Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), (iv) Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %. Als eine Komponente des</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kombinierten Endpunktes PFS wurde der Endpunkt Transformation in die AP und BK im Rahmen der Darstellung des PFS adressiert. Der Verlust des CHR und des MCyR wurde im Text ebenfalls im Rahmen des Endpunktes PFS adressiert.</p> <p>Der Darstellung des G-BA, dass der Endpunkt PFS, der hier der Morbidität zugeordnet wurde, in seiner Patientenrelevanz nicht eindeutig einzuschätzen sei, folgt der vfa nicht. Wenn PFS als kombinierter Endpunkt definiert wurde, ist durchaus eine Auswertung zur Endpunktkategorie Morbidität möglich, da er eine eigenständige Endpunktqualität als Morbiditätsendpunkt v. a. in der Onkologie besitzt. Der vfa ist der Auffassung, dass dieser Endpunkt auswertbar ist und gesetzt den Fall, dass aufgrund seiner Zusammensetzung Fragen zur Relevanz aufgeworfen werden, seine Aussagekraft abgeschwächt werden kann, nicht jedoch ein vollständiger Ausschluss dieses Endpunktes aus der Bewertung erfolgen sollte, weil dies einer Ignorierung vorhandener Evidenz gleichkäme. In Anbetracht der Tatsache, dass es sich hier um ein Orphan drug handelt und die entsprechende, in die Bewertung eingegangene, Studien einarmig ist, ist das Verwerfen der Evidenz, die sich auf diesen Endpunkt stützt, mit dem Verlust durchaus wichtiger Informationen für die Wirksamkeit von Bosutinib verbunden. Der vfa folgt in seiner Stellungnahme der Aussage des Herstellers, dass eigentlich die Patientenrelevanz dieses Endpunktes sowohl für den Teilaspekt Mortalität, als auch für die Transformation der Erkrankung von der chronischen Phase in die AP oder in die BK relevant ist, da letztere sei teilweise aufgrund entsprechender Symptomatik patientenerfahrbar ist. Darüber hinaus ist hier Therapieversagen und Handlungsbedarf (Mutationsanalyse, Therapiewechsel) von Bedeutung, wobei der Übergang in die akzelerierte Phase zudem mit einer Beschleunigung des Krankheitsverlaufs einhergeht und als kurzes Zwischenstadium der CML gesehen wird. Die Auffassung des Herstellers, dass die Vermeidung der Transformation von der chronischen in die akzelerierte Phase ein patientenrelevantes Therapieziel sei, wird ausdrücklich vom vfa unterstützt.</p>	<p>Beim PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Das PFS ist definiert als Zeitspanne zwischen dem Tag der ersten Dosis und dem Beginn der Progression der Erkrankung (dem Fortschreiten der Krankheit) oder dem Todesdatum des Patienten. Die Progression ist definiert als: Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise, als Erhöhung der Leukozytenzahl (Verdopplung über einen Zeitraum von <math>\geq 1</math> Monat, mit einer Leukozytenzahl <math>&gt; 20 \times 10^9/l</math>, Bestätigung mindestens eine Woche später), Verlust der CHR (bestätigt durch eine anschließende hämatologische Beurteilung), Verlust des MCyR mit einer Zunahme des Anteils der Ph+ Metaphasen von mindestens 30 %.</p> <p>Die AP oder BK geht im Vergleich zur CP mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens und schwereren Krankheitssymptomen einher. Die Vermeidung der Transformation ist daher ein bedeutendes Therapieziel.</p> <p>Für die Zielpopulation liegen keine Daten zum PFS vor. Somit kann auf der Grundlage des Endpunktes PFS keine Aussage zur Quantifizierung des patientenrelevanten Zusatznutzens getroffen werden.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abschließend sei an dieser Stelle noch allgemein zum Vorgehen des G-BA bei Orphan Drugs anzumerken, dass die vom G-BA erstellte Nutzenbewertung eher dem Charakter einer methodisch-kritischen Auseinandersetzung zu dem vom Hersteller eingereichten Dossier entspricht und damit nicht den Sinn des §7 AM-NutzenV wiedergibt, wonach bei der Nutzenbewertung zu prüfen ist, ob für das Arzneimittel ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie belegt ist (laut Gesetz bei Orphan Drugs immer gegeben) sowie <u>welcher Zusatznutzen für welche Patientengruppen in welchem Ausmaß</u> belegt ist, wie die vorliegende Evidenz zu bewerten ist und mit welcher Wahrscheinlichkeit der Beleg jeweils erbracht wird (laut Gesetz bei Orphan Drugs auch immer gegeben).</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p>
<p><b>IQWiG-Bewertung</b></p> <p><b>Hintergrund</b></p> <p>Im Rahmen seiner Bewertung (i) zur Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation und (ii) zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Robert Dengler, Schwerpunktpraxis Hämatologie und Onkologie, Regensburg) eingebunden. Die Fragen an und die Antworten dieses externen Beraters dienen der Meinungsbildung beim IQWiG und können dadurch die Ergebnisse seiner Bewertung durchaus beeinflussen, weil sie zwangsläufig ein subjektives Moment beinhalten. Aus diesem Grund und um das Transparenzgebot, das sich</p>	

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>das IQWiG selbst auferlegt hat einzuhalten, sollten sowohl die Fragen als auch die Antworten veröffentlicht werden, damit der pharmazeutische Unternehmer (pU) dazu Stellung nehmen kann. Außerdem wäre es wünschenswert, wenn in zukünftigen Verfahren mehrere Sachverständige beteiligt werden (z.B. per Delphi-Panel), um das potenzielle Risiko einzudämmen, Bewertungen auf ggf. verzerrte Einzelmeinungen aufzubauen. Die Einbeziehung medizinischer Fachgesellschaften sowie der Berufsverbände der betroffenen Arztgruppen ist vor diesem Hintergrund auch nachdrücklich zu fordern.</p> <p><b>1.1 Verfahren der frühen Nutzenbewertung bei Orphan Drugs</b></p> <p>In diesem Abschnitt führt das IQWiG an: „Durch den Beschluss des G-BA werden ggf. die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.“. Der vfa möchte hierzu anmerken, dass bereits im Rahmen des Stellungnahme-verfahrens und der Anhörung beim G-BA für das Bewertungsverfahren substantielle Informationen durch klinische und andere Sachverständige sowie durch die pharmazeutischen Hersteller generiert werden können und somit Informationen bereits vor und nicht alleine mit der Beschlussfassung ergänzt werden können.</p> <p><b>3.1.2 Prävalenz und Inzidenz</b></p> <p>Das IQWiG merkt in seiner Betrachtung zu den Angaben zur Inzidenz und Prävalenz an, nachdem es teilweise das Vorgehen des Herstellers kritisiert, keine genaueren Angaben über Quellen zu geleisteten Angaben zu liefern (hier sei angemerkt dass die Folienzitate bei den entsprechenden Vortragenden eigentlich durch das IQWiG überprüfbar wären), dass insgesamt festzuhalten sei, dass die Berechnungen des Herstellers an einigen Stellen nicht nachvollziehbar sind. Da dem IQWiG jedoch zu den dargestellten Schritten der Berechnung ebenfalls keine Zahlen zum Anteil von Patienten mit entsprechenden Resistenzen zur Verfügung stünden, bleibe es bei einer kritischen Würdigung des Vorgehens und der Daten des Herstellers. Hier ist aus vfa Sicht anzumerken, dass das Fehlen solcher Daten nicht den Herstellern anzukreiden sei, da die Erhebung primär epidemiologischer Daten auch nicht in ihrer Verantwortung liegt. Vielmehr müssten andere Institutionen wie das RKI diese Daten – falls vorhanden – für</p>	<p>Es liegt im Ermessen des IQWiG, für die Nutzenbewertung externen Sachverstand einzuholen. Anhaltspunkte dafür, dass die Einbindung von externen Personen die Dossierbewertung des IQWiG in sachwidriger Weise beeinflusst haben könnte, sind für den G-BA nicht erkennbar.</p>

Stellungnehmer: vfa

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die frühe Nutzenbewertung zur Verfügung stellen. Des Weiteren ließen sich patientenbezogene CML Verläufe samt ihrer Medikation aus Leistungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung eventuell herleiten, so dass auch hier approximativ Inzidenz und Prävalenz (auch stadien- und somit therapielinienbezogen) bestimmbar wären. Über solche Daten verfügt wenn überhaupt allerdings das System der gemeinsamen Selbstverwaltung im Gesundheitswesen durch seine Bank des GKV-Spitzenverbandes und nicht der Hersteller. Der vfa ist der Auffassung, dass sich die Apelle des IQWiG zur Datenlage und zum Umgang mit deren Unsicherheit bezüglich der Angaben zu Inzidenz und Prävalenz von Krankheitsbildern an den GKV-Spitzenverband und nicht an die pharmazeutische Industrie richten sollten.</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebene Patientenzahl sowie die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereichten Angaben der Zielpopulation zugrunde. Aufgrund der vorliegenden Unsicherheit der Datengrundlage ist eine präzisere Angabe nicht möglich.</p>

### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme



## 5.5 Stellungnahme Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. August 2013
Stellungnahme zu	Bosutinib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Frühe Nutzenbewertung von Bosutinib (Bosulif®) wird im Rahmen seines Status als Medikament zur Behandlung einer seltenen Erkrankung (Orphan Drug) durchgeführt. Bosutinib ist zugelassen für Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie, die mit einem oder mehreren Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) vorbehandelt sind, und bei denen die Behandlung mit einem der anderen TKI Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht geeignet sind. Diese Bedingungen werden im Verfahren der Nutzenbewertung als Versorgungslücke bezeichnet.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Unsere Anmerkungen zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum Bericht des G-BA sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Die Durchführung einer Phase I/II Studie ist bei dieser seltenen Erkrankung und in dieser Therapiesituation angemessen (Orphan Drug). Von den 288 in die 3160A4-200-WW Studie eingeschlossenen Patienten erfüllten 52 die Kriterien der Versorgungslücke.</li><li>• Bosutinib ist ein weiterer, hoch wirksamer oraler Tyrosinkinase-Inhibitor. Er führt auch in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie zu dauerhaften Remissionen.</li><li>• Die bisher bekannten Nebenwirkungen von Bosutinib sind kli-</li></ul>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nisch relevant, aber beherrschbar und reversibel.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der G-BA Bericht ist sehr detailliert. Er enthält keinen Vorschlag für die Kategorisierung des Zusatznutzens.</li> <li>• Bosutinib stellt bei „Problem-Patienten“ eine wertvolle Bereicherung der medikamentösen Therapie dar. Bosutinib hat einen klaren Nutzen in der Behandlung der CML. Wir halten es nicht für möglich, den Zusatznutzen auf der Basis der bisherigen Datenlage exakt zu quantifizieren.</li> </ul>	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme (Seite 125)</p>
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien. Ihre Inzidenz beträgt etwa 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.200 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren [1].</p> <p>Der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib war ein Durchbruch in der Behandlung der CML. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber einer IFN-basierten Therapie beobachtet und das langfristige Überleben von CML-Patienten erheblich verbessert [2]. Imatinib ist auch in fortgeschrittenen Stadien der CML wirksam.</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Inzwischen stehen als Arzneimittel für die Behandlung der CML zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imatinib (Glivec®)</li> <li>- Nilotinib (Tasigna®)</li> <li>- Dasatinib (Sprycel®)</li> <li>- Bosutinib (Bosulif®)</li> <li>- Ponatinib (Iclusig®)</li> </ul> <p>Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit neuer TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 1 zusammengestellt.</p> <p><b>Tabelle 1: Vergleich der Wirksamkeit von neuen TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie der CML in chronischer Phase [1]</b></p> <table border="1" data-bbox="152 1070 1084 1385"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>CCg R<sup>4</sup></th> <th>MMR<sup>5</sup></th> <th>PFÜ<sup>6</sup></th> <th>ÜL<sup>7</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ENESTnd Saglio,20</td> <td>Imatinib</td> <td>Nilotinib</td> <td>56 3</td> <td>77 vs 87<sup>14</sup></td> <td>44 vs 71<sup>14</sup></td> <td>95,2 vs 98,2<sup>14</sup></td> <td>96,3 vs 97,4<sup>14</sup></td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CCg R <sup>4</sup>	MMR <sup>5</sup>	PFÜ <sup>6</sup>	ÜL <sup>7</sup>	ENESTnd Saglio,20	Imatinib	Nilotinib	56 3	77 vs 87 <sup>14</sup>	44 vs 71 <sup>14</sup>	95,2 vs 98,2 <sup>14</sup>	96,3 vs 97,4 <sup>14</sup>	
Studie	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	CCg R <sup>4</sup>	MMR <sup>5</sup>	PFÜ <sup>6</sup>	ÜL <sup>7</sup>										
ENESTnd Saglio,20	Imatinib	Nilotinib	56 3	77 vs 87 <sup>14</sup>	44 vs 71 <sup>14</sup>	95,2 vs 98,2 <sup>14</sup>	96,3 vs 97,4 <sup>14</sup>										

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
10 [3]				p < 0,000	p < 0,000	p = 0,0736	n. s.										
Kantarjian, 2011 [4]				1	1												
DASISION Kantarjian, 2010 [5], 2012 [6]	Imatinib	Dasatinib	519	82 vs 88 <sup>14</sup>	46 vs 64 <sup>14</sup>	92,1 vs 93,7 <sup>14</sup>	95,2 vs 95,3 <sup>14</sup>	n. s. <sup>11</sup>	p < 0,000	n. s.	n. s.						
Radich, 2012 [7]	Imatinib	Dasatinib	253	69 vs 84 <sup>11</sup>	33 vs 47	90 vs 93 <sup>15</sup>	97 vs >97 <sup>15</sup>	p = 0,04	n. s.	n. s.	n. s.						
BELA Cortes, 2012 [8]	Imatinib	Bo-sutinib	502	68 vs 70 <sup>11</sup>	27 vs 41 <sup>11</sup>		97 vs >99 <sup>11</sup>	n. s.	p < 0,001		n. s.						

<sup>1</sup> N – Anzahl Patienten; <sup>4</sup> CCgR – Rate kompletter zytogenetischer

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Remissionen nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet;<sup>5</sup>  MMR – Rate Majorer Molekularer Remissionen nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet;<sup>6</sup> PFÜ - Progressionsfreie Überlebensrate nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet;<sup>7</sup> ÜL – Überlebensrate nach 12 Monaten, außer wenn anders gekennzeichnet;  <sup>9</sup> Therapie: Bosutinib 500 mg/Tag, Dasatinib 100 mg/Tag, Imatinib 400 mg/Tag, Nilotinib 300 mg/Tag;<sup>10</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie</b>,<sup>11</sup> n. s. - nicht signifikant;<sup>13</sup> nach 3 Monaten;<sup>14</sup> nach 2 Jahren;<sup>15</sup> nach 3 Jahren;</p> <p>Die neuen TKI haben durchweg eine höhere Wirksamkeit als Imatinib in Bezug auf zytogenetische (CCgR) und molekulare Remissionen (MMR). Da Nilotinib und Dasatinib in den bisherigen Analysen das progressionsfreie und das Gesamtüberleben nicht signifikant gegenüber Imatinib verbessern, hält die DGHO alle drei TKI als Erstlinientherapie für geeignet [1], in Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen des European Leukemia Net (ELN) [9].</p>	
<p><b>3. 1. Imatinib-Resistenz</b></p> <p>In der Zulassungsstudie von Imatinib lag die jährliche Rate von Ereignissen, die eine Resistenz auf Imatinib anzeigten, zwischen 7,5% im</p>	

Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zweiten und 0,4% im sechsten Jahr [10]. Die häufigste Ursache der TKI-Resistenz sind BCR-ABL-Punktmutationen mit verminderter bis aufgehobener Wirksamkeit von Imatinib. Inzwischen sind mehr als 100 Mutationen bekannt. Dazu kommen andere, punktmutationsunabhängige Resistenzmechanismen, deren Bedeutung jedoch noch nicht vollständig geklärt ist.</p> <p>Bei Imatinib-Resistenz wird der Wechsel auf einen der anderen zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren empfohlen. Nur in einer Minderheit der betroffenen Patienten kann diese Entscheidung mit hoher Zielgenauigkeit auf der Basis der resistenzverursachenden Mutation und des Wirkspektrums des am besten passenden TKI der zweiten Generation getroffen werden. Eine besonders hohe Wirksamkeit bei Patienten mit Mutation T315I hat nur Ponatinib (Iclusig®). Es wurde Anfang Juli 2013 von der EMA zugelassen.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><b>3. 2. Imatinib-Unverträglichkeit</b></p> <p>Insgesamt ist Imatinib ein gut verträgliches Medikament. Die Rate von nicht-hämatologischen Nebenwirkungen Grad 3/4 liegt unter 5% [11]. Allerdings sind auch einige der in der CTCAE Einteilung als weniger schwer eingestuft Nebenwirkungen für Patienten in der Langzeitbehandlung sehr belastend. Dazu gehören z. B. Muskelkrämpfe, Hautausschlag, Ödeme oder allgemeine Schwäche. Die Rate von Patienten, die wegen Unverträglichkeit eine Imatinib-Therapie abbrechen, liegt zwischen 2 und 5% [11, 12].</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. 3. Nebenwirkungen von TKI</b></p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum der zugelassenen TKI unterscheidet sich deutlich. Das ist durch die verschiedenen Zielkinasen bedingt. Nilotinib (Tasigna®) hemmt neben BCR-ABL genauso wie Imatinib auch die Tyrosinkinasen PDGFR und c-KIT, zeigt jedoch eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit und bindet mit höherer Affinität an die Zielstrukturen. Nilotinib-assoziierte Nebenwirkungen sind Hyperglykämie, Fettstoffwechselstörungen, eine Häufung peripherer arterieller Verschlusskrankheit und anderer atherosklerotischer Erkrankungen. Dasatinib (Sprycel®) ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung u. a. gegen ABL, SRC, PDGFR und c-KIT. Hauptnebenwirkung von Dasatinib ist neben Pleuraergüssen vor allem die Hämatotoxizität, im Vordergrund Thrombozytopenie. In seltenen Fällen ist pulmonale Hypertonie aufgetreten.</p> <p>Die Vermeidung langfristiger, für den Patienten belastender und/oder irreversibler Nebenwirkungen ist neben dem Erreichen des optimalen Ansprechens ein zentrales Ziel in der CML Therapie.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>



Stellungnehmer: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>3. 4. Bosutinib (Bosulif®)</b></p> <p>Bosutinib ist wie Dasatinib ein dualer SRC/ABL-Inhibitor. Es hat <i>in vitro</i> eine höhere inhibitorische Wirksamkeit gegen BCR-ABL als Imatinib, weist aber im Unterschied zu allen bisher für die Behandlung der CML zugelassenen TKI keine signifikante Hemmung gegenüber den PDGF-Rezeptoren und c-KIT auf. In der Erstlinientherapie führte es zu einer signifikant höheren Rate molekularer Remissionen, siehe Tabelle 1.</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach §35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Bosutinib</b></p> <p>Grundlage der Nutzenbewertung ist die Untergruppe einer Phase I/II Studie an insgesamt 288, mindestens mit Imatinib vorbehandelten Patienten. Aus dieser Studie wurde ein Kollektiv von Patienten identifiziert, für die es eine Versorgungslücke (EMA: unmet medical need) gibt. Diese CML Patienten befanden sich in chronischer Phase (n=36, davon 15 Patienten in Zweitlinientherapie und 21 Patienten in späteren Therapielinien), in akzelerierter Phase (n=5) oder einer Blastenkrise (n=11). Sie wurden bereits mit mindestens einem TKI behandelt und waren nicht geeignet für eine weitere Behandlung mit Imatinib, Dasatinib oder Nilotinib. 52 Patienten der 3160A4-200-WW Studie erfüllten diese Bedingung.</p>	
	<p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Entsprechend der aktuellen Verfahrensordnung hat der G-BA keine zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Verfahren für seltene Leiden festgelegt. Vergleichstherapie für die Patienten mit einer Versorgungslücke ist die allogene Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten bzw. die Chemotherapie mit Hydroxyharnstoff</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zu-</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	bei für die Transplantation nicht-geeigneten Patienten.	satznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.
	<p><b>4. 2. Endpunkte: Ansprechen und Gesamtüberleben</b></p> <p>Objektive Endpunkte für das Therapieansprechen sind bei der CML neben der hämatologischen Remission mit Verbesserung bzw. Normalisierung des Blutbildes vor allem die zytogenetische Remission mit Rückgang der Ph+ Zellen sowie die molekulare Remission mit Rückgang der BCR-ABL Transkripte [1]. Für das Gesamtüberleben wurde im Dossier des pU jeweils die Anzahl der Todesfälle angegeben. Ergebnisse werden separat nach den unterschiedlichen Krankheitsphasen dargestellt. Einschränkend ist anzumerken, dass weder im Dossier des pU noch in der Publikation [] Daten zur Therapie nach Bosutinib aufgeführt sind. Insbesondere fehlen Angaben, ob und wie viele Patienten eine allogene Stammzelltransplantation erhielten.</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.  Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 2. 1. Chronische Phase – Zweitlinientherapie nach Imatinib</b></p> <p>15 Patienten gehörten in diese Gruppe. 9 erreichten eine zytogenetische Remission mit &lt;35% Ph+ Zellen (gute zytogenetische Remission). Daten zum hämatologischen Ansprechen sind dem Dossier des pU nicht zu entnehmen. 6 der 15 Patienten verstarben in der Nachbeobachtungszeit der Studie. In der Gesamtgruppe der 288 Patienten lagen die 2 Jahres-Überlebensraten bei 90,6%. Patienten mit einer Imatinib-Intoleranz hatten eine bessere Prognose als Patienten mit Imatinib-Resistenz (97,6 vs 87,6%).</p> <p><b>4. 2. 2. Chronische Phase – Dritt- bzw. Viertlinientherapie</b></p> <p>7 der 21 Patienten in dieser Gruppe erreichten eine komplette hämatologische Remission, 9 Patienten eine gute zytogenetische Remission. 5 der 21 Patienten verstarben.</p> <p><b>4. 2. 3. Akzelerierte Phase / Blastenkrise</b></p> <p>16 Patienten gehörten in diese Gruppe. 4 von 5 Patienten in der akzelerierten Phase zeigten ein hämatologisches, zytogenetisches</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	und/oder molekulares Ansprechen. Von den 11 Patienten in der Blastenkrise erreichten 3 Patienten ein gutes hämatologisches oder zytogenetisches Ansprechen und konnten über mehr als 24 Wochen behandelt werden. 12 der 16 Patienten verstarben während der Laufzeit der Studie bzw. der Nachbeobachtungszeit.	Aufgrund der geringen Fallzahlen aber auch wegen der fehlenden Kontrollgruppe ist eine Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens nicht möglich.
	<p><b>4. 3. Endpunkt: Nebenwirkungen</b></p> <p>Im Vordergrund der Nebenwirkungen von Bosutinib stehen gastrointestinale Symptome. Im Gesamtkollektiv der 288 Patienten der 3160A4-200-WW Studie trat Diarrhoe im Grad 3/4 bei 8%, in der BELA Studie bei 11% der Patienten auf. Weitere Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Übelkeit/Erbrechen (3160A4-200-WW Studie 1%, BELA Studie 3%) und Hautausschlag (3160A4-200-WW Studie 4%, BELA Studie 1%). Die Nebenwirkungen von Bosutinib sind klinisch relevant, aber beherrschbar und reversibel.</p>	In der Gesamtschau werden die Nebenwirkungen als für die Patienten bedeutend, aber insbesondere vor dem Hintergrund der Schwere der Erkrankung überwiegend als kontrollierbar und behandelbar eingestuft. Valide Aussagen zum Ausmaß des Zusatznutzens hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse können jedoch auf der Grundlage der vorliegenden Daten insbesondere aufgrund der limitierten Daten zur Sicherheit sowie der beschriebenen Limitationen der Studie 3160A4-200-WW nicht getroffen werden.
	<p><b>4. 4. Endpunkt: Lebensqualität</b></p> <p>Die Erhebung der Lebensqualität wurde mit dem FACT-Leu Fragebogen durchgeführt. Er ist für Leukämie-Patienten konzipiert und validiert. Bei Auswertung aller Subgruppen zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten in akzelerier-</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ter Phase bzw. Blastenkrise, während eine Verbesserung der Lebensqualität bei Patienten in chronischer Phase nicht oder nur in Untergruppen und nur zu einzelnen Zeitpunkten auftrat. Das Ergebnis ist plausibel und korreliert mit der stärkeren subjektiven Krankheitsbelastung der Patienten in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.</p> <p>Eine separate Auswertung der 52 Patienten, die die Kriterien der Versorgungslücke erfüllen, ist dem Dossier nicht zu entnehmen.</p>	<p>Für die Zielpopulationen liegen keine verwertbaren Daten zur Lebensqualität vor.</p>
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer beantragt die Feststellung eines erheblichen Zusatznutzens. Der G-BA Bericht enthält keinen Vorschlag für eine Kategorisierung. Wir halten es nicht für möglich, den Nutzen auf der Basis der bisherigen Datenlage mit kleinen Patientenzahlen in mehreren klinisch relevanten Subgruppen zu quantifizieren. Unter Bosutinib sind bisher, im Unterschied zu anderen Zweitgenerations-TKI, keine irreversiblen Nebenwirkungen aufgetreten.</p>	<p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als nicht quantifizierbar ein. Ein Zusatznutzen liegt vor, ist aber nicht quantifizierbar, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Entscheidungsrelevant sind in der vorliegenden Fallkonstellation und Indikation die niedrigen Patientenzahlen für die Zielpopulation und die fehlende Kontrollgruppe in der Studie. Damit ist eine quantitative vergleichende Beurteilung des Ausmaßes des Effektes und eine Quantifizierung des Zusatznutzens in eine der Kategorien „gering“, „beträchtlich“ oder „erheblich“ auf der Grundlage der vorgelegten Daten nicht möglich.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Januar 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370:342-350, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
3. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P et al.: Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362:2251-9, 2010. PMID: [20525993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525993/)
4. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G et al.: Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised enestrnd trial. Lancet Oncol 2011;12:841-51. DOI: [10.1016/S1470-2045\(11\)70201-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70201-7)
5. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A et al.: Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 362:2260-2270, 2010. PMID: [20525995](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20525995/)
6. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE et al.: Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (Dasision). Blood 119:1123-1128, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-08-376087](https://doi.org/10.1182/blood-2011-08-376087)
7. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR et al.: A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. Blood 120:3898-3905, 2012. DOI: [10.1182/blood-2012-02-410688](https://doi.org/10.1182/blood-2012-02-410688)
8. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F et al.: Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: Tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. J Clin Oncol 28:424-430, 2010. DOI: [10.1200/JCO.2009.25.3724](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3724)
9. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G et al.: European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: Blood 122: 872-884, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569)
10. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al.: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 355:2408-2417, 2006. PMID: [17151364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17151364/)
11. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A et al.: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002;346:645-52. PMID: [11870241](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870241/)
12. Gambacorti-Passertini C, Antolini L, Mahon XF et al.: Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. J Natl Cancer Inst 103:553-561, 2011. DOI: [10.1093/jnci/djr060](https://doi.org/10.1093/jnci/djr060)

## 5.6 Stellungnahme ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Datum	22.08.2013
Stellungnahme zu	Bosutinib / Bosulif®
Stellungnahme von	<i>ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Arzneimittel, die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 als Arzneimittel für seltene Leiden ausgewiesen sind, erbringen durch diese Ausweisung bereits einen Beleg für ihren Zusatznutzen. Entsprechend §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V sind daher keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen vorzulegen.</p> <p>Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise nach Satz 3 Nummer 2 und 3 müssen nicht vorgelegt werden.[1]</p> <p>Hingegen sieht der G-BA gemäß § 12 seiner Verfahrensordnung auch bei Orphan Drugs vor, eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht vorzunehmen.[2]</p> <p>„Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. § 5 Absatz 7 bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.“</p> <p>Vor dem rechtlichen Hintergrund des §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ist die ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH der Ansicht, dass die Quan-</p>	<p>Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind,</p>

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs) rechtlich fraglich und praktisch nur schwer durchführbar ist. Denn der Nachweis des Ausmaßes eines Zusatznutzens setzt stets den Nachweis eines Zusatznutzens voraus. Dieser ist jedoch nach §35a Abs. 1 Satz 10 SGB V ausdrücklich nicht zu führen. Somit steht die Forderung des §12 der G-BA Verfahrensordnung nach unserem Verständnis im Widerspruch zur gesetzlichen Vorgabe. Darüber hinaus ist die Quantifizierung auch praktisch nicht möglich, da die hierfür erforderlichen Nachweise nicht vorgelegt werden müssen und daher in der Regel auch nicht vorliegen werden. Die ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH ist daher der Meinung, dass eine Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens nicht erfolgen kann.</p>	<p>gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 2 SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 10 Halbsatz 1 SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. Kapitel 5 §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist nachzuweisen.</p>
<p>Eingeschränkte Stellungnahmemöglichkeit</p> <p>Sollte der G-BA an einer Quantifizierung des Ausmaßes des Zusatznutzens festhalten, so muss nach Ansicht der ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH jedem Berechtigten im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens die Möglichkeit gegeben werden, auch zum Ausmaß des Zusatznutzens Stellung nehmen zu können. Hierzu hat der G-BA in seiner Nutzenbewertung aber keine Ausführungen gemacht, so dass bislang auch Möglichkeit zur Stellungnahme besteht.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: ARIAD Pharmaceuticals (Germany) GmbH

Seite, Zeile	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i></p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	<p>Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)</p>
Nutzen- zen- bewer- tung, S. 14	<p>Anmerkung:</p> <p>Der G-BA nennt in seinem am 01. August 2013 veröffentlichten Dokument als zugelassene Behandlungsmöglichkeiten der chronischen myeloischen Leukämie (CML) die Wirkstoffe Imatinib, Dasatinib und Nilotinib sowie die allogene Stammzelltransplantation.</p> <p>Am 1. Juli 2013 wurde Ponatinib (Inclusig®) für den Einsatz in der Indikation chronischer myeloischer Leukämie (CML) sowie Philadelphia-Chromosom-positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL) in der Europäischen Union zugelassen [3, 4].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Liste der zugelassene Behandlungsmöglichkeiten der chronischen myeloischen Leukämie (CML) ist um den Wirkstoff Ponatinib zu ergänzen.</p>	<p>Der Einwand hat keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V.</p>

## Literaturverzeichnis

1. BMJ (2013): Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). [Zugriff: 22.08.2013]. URL: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf).
2. G-BA (2013): Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 18. April 2013. [Zugriff: URL: [http://www.g-ba.de/downloads/62-492-748/VerfO\\_2013-04-18.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/62-492-748/VerfO_2013-04-18.pdf).
3. EMA (2013): Human Medicines: Iclusig (ponatinib). [Zugriff: 22.08.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human\\_med\\_001656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002695/human_med_001656.jsp&mid=WC0b01ac058001d124).
4. EMA (2013): Ponatinib - Product Information. [Zugriff: 22.08.2013]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002695/WC500145646.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002695/WC500145646.pdf).

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Bosutinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. September 2013  
von 10.12 Uhr bis 10.54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Eichhorn  
Herr Dr. Kalanovic  
Herr Leverkus  
Frau Dr. Herzberg

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

Frau Plesnila-Frank  
Frau Leyrer

**Angemeldete Teilnehmer der Firma ARIAD Pharmaceuticals:**

Herr Hoeller  
Herr Hosius

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens. Es geht um ein Orphan Drug, um Bosutinib. Der heutigen Anhörung liegen zum einen ein Dossier der Fachberatung Medizin vom 1. August und zum anderen eine IQWiG-Dossierbewertung vom 22. Juli 2013, die sich mit Patientenzahlen und anderen Fragestellungen befasst, zugrunde.

Wir haben es mit einem Orphan Drug zu tun, das als Last-Line-Therapie bei Patienten mit CML nach Vorbehandlung eingesetzt wird, für die andere Wirkstoffe entweder aufgrund Resistenz oder Intoleranz nicht infrage kommen. Wir haben es mit einer sehr überschaubaren Evidenzgrundlage zu tun. Gegenstand der Bewertung, die wir hier einstellen, sind vier kleine Post-hoc-Subpopulationen, einmal N gleich 21, dann 15, 5 und 11 Patienten aus einer offenen einarmigen Studie ohne Vergleichsintervention. Wir haben es also mit einer Patientengruppe zu tun, für die, einfach formuliert, eine medizinische Versorgungslücke besteht.

Verschiedene Stellungnahmen sind abgegeben worden, und zwar von Pfizer, von der DGHO, von Bristol-Myers und von ARIAD sowie von LeukaNET e.V. und vom vfa. Ich kann zur heutigen Anhörung begrüßen – es sind teilweise alte Bekannte, die man ja regelhaft und regelmäßig hier sieht –: Herrn Dr. Eichhorn, Herrn Dr. Kalanovic, Herrn Leverkus und Frau Dr. Herzberg von Pfizer, dann Frau Plesnila-Frank von Bristol-Myers – Frau Leyrer ist noch nicht da –, dann Herrn Hoeller und Herrn Hosius von ARIAD, Herrn Professor Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa.

Zum Ablauf das Übliche: Wir haben uns zum Ziel gesetzt, diese mündliche Anhörung in spätestens eineinhalb Stunden abzuschließen. Meine ganz herzliche Bitte wäre, dass zunächst einmal der pharmazeutische Unternehmer kurz zu den relevanten Punkten – sie liegen ja auf der Hand – vorträgt und dass wir dann versuchen, die möglicherweise streitigen bzw. offenen Dinge hier zu diskutieren. Dass Sie bitte nicht komplett Ihre schriftliche Stellungnahme vorlesen, ist auch klar; diese haben wir alle gelesen. So haben wir dann eben ein bisschen mehr Zeit, um zu diskutieren. Nochmals der formale Hinweis darauf, dass ein Wortprotokoll geführt wird. Das heißt, alles, was Sie sagen, wird mitstenografiert und Ihnen am Ende natürlich auch zugänglich gemacht. Deshalb bitte ich Sie, Ihren Namen zu nennen, bevor Sie hier Wortbeiträge abgeben.

Das war es aus meiner Sicht. Noch einmal herzlich willkommen! Trotz des schlechten Wetters hoffen wir auf eine freundlichere Diskussion. Manchmal ist das Wetter ja nicht präjudizierend für das, was dann an Diskussionen geführt wird, und wir hoffen, dass das auch heute so ist. – Wer möchte beginnen?

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Guten Morgen, Herr Hecken! Guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Bevor ich mit unserem Eingangsstatement beginne, möchte ich kurz die Funktionen der anwesenden Kolleginnen und Kollegen von Pfizer nennen, die Sie schon so freundlich begrüßt haben. Frau Dr. Claudia Herzberg, ganz rechts, ist unser Medical Advisor für das Therapiegebiet Hämato-Onkologie, Herr Dr. Kalanovic ist unser Medical Director für die Onkologie, daneben sitzt der Ihnen bekannte Herr Leverkus, Director Health Technology Assessment & Outcomes Research. Zu meiner Person: Ich bin Geschäftsführer von Pfizer Onkologie in Deutschland.

Zu unserem Eingangsstatement: Sehr geehrter Herr Hecken, meine sehr geehrten Damen und Herren, die chronische myeloische Leukämie ist eine seltene hämato-onkologische Erkrankung, die mit einer starken Vermehrung von Leukozyten und ihren Vorstufen im Blut und im blutbildenden Knochenmark einhergeht. Da der Gemeinsame Bundesausschuss und Pfizer hier in Berlin ansässig sind, sei erwähnt, dass es sich bei der von Rudolf Virchow im Jahre 1845 erstmals mit dem Namen „Leukämie“ beschriebenen Erkrankung sehr wahrscheinlich um eine CML handelte.

Im letzten Jahrzehnt hat sich die CML geradezu als Modellerkrankung für eine molekularbasierte Diagnostik und Therapie onkologischer Leiden etabliert. Nachdem ein einzelner genetischer Defekt, das Philadelphia-Chromosom mit der Genfusion BCR-ABL, als Krankheitsursache identifiziert werden konnte, verbesserte vor elf Jahren die Einführung des Tyrosinkinaseinhibitors Imatinib die bis dahin sehr schlechte, überwiegend infauste Prognose mit einer dramatischen Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und vor allem des Überlebens. Um CML-Patienten, die Imatinib nicht vertragen oder dagegen resistent sind, zu therapieren, wurden vor fünf Jahren mit Nilotinib und Dasatinib Tyrosinkinaseinhibitoren der sogenannten zweiten Generation für die Zweitlinientherapie der CML zugelassen. Eine im Vergleich zu

Imatinib höhere Effektivität in Bezug auf die vom G-BA in seiner Nutzenbewertung von Bosutinib als patientenrelevant anerkannten Morbiditätsendpunkte „Molekulares Ansprechen“ und „Zytogenetisches Ansprechen“ haben dazu geführt, dass Nilotinib und Dasatinib neben Imatinib auch in der Erstlinientherapie der CML zugelassen wurden.

Was aber ist mit CML-Patienten, die bereits mit einem oder mehreren Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt wurden und für die weder Imatinib noch Nilotinib und Dasatinib aufgrund von Resistenzen und/oder Intoleranzen als geeignete Behandlungsmöglichkeiten angesehen werden? Für diese sehr kleine Patientengruppe einer ohnehin seltenen Erkrankung gab es bis Mai dieses Jahres als einzige therapeutisch akzeptable Option primär die allogene Stammzelltransplantation für geeignete Patienten. Wie schon gesagt: Die allogene Stammzelltransplantation steht nicht allen Patienten zur Verfügung, da sie von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenders, dem Alter des Patienten und der Krankheitsphase der CML abhängig ist. Die allogene Stammzelltransplantation ist zudem mit einer hohen Morbidität und Mortalität verbunden. Die transplantationsbezogene Mortalität liegt zwischen 15 und 40 Prozent.

Hydroxyharnstoff bzw. Interferon sind schlechte Alternativen zur allogenen Stammzelltransplantation. Sie sind unspezifisch und nachweislich weniger wirksam als Tyrosinkinaseinhibitoren. Genau eben für diese spezielle Therapiesituation mit einem hohen medizinischen Bedarf ist Bosutinib als Tyrosinkinaseinhibitor und Arzneimittel zugelassen. In dieser speziellen Behandlungssituation sind wir überzeugt, dass das Ausmaß des patientenrelevanten Zusatznutzens von Bosutinib gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung insbesondere gegenüber den bestehenden indikationsspezifischen Behandlungsalternativen per Definition als erheblich einzustufen ist. Ein erheblicher Zusatznutzen liegt demnach vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Für Bosutinib, für diese spezielle Gruppe von CML-Patienten, liegt gemäß der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung deswegen ein erheblicher Zusatznutzen vor, da die Behandlung mit Bosutinib in allen drei Krankheitsphasen zu langfristigen Krankheitsremissionen führte. Auch der Krankheitsverlauf zeigte sich durch Bosutinib erheblich verzögert, da die Transformationsrate in die prognostisch ungünstige akzelerierte Phase und die Blastenkrise gering ist. Für die mit Bosutinib therapierte Patientenpopulation bedeutete die mittels Morbiditätsendpunkten „Molekulares Ansprechen“ und „Zytogenetisches Ansprechen“ belegte Krankheitsremission klinisch eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Intervalls und des langfristigen Überlebens, wie zum Beispiel die Zwei-Jahres-Gesamtüberlebensrate belegen konnte.

Die Verträglichkeit von Bosutinib ist für die indikationsspezifische Population akzeptabel, mit klinisch relevanten, aber beherrschbaren und meist transienten Nebenwirkungen. Gegenüber Dasatinib und Nilotinib bietet Bosutinib aufgrund des differenten TKI-Inhibitionsprofils sogar Aspekte einer besseren Verträglichkeit, insbesondere hinsichtlich langfristig zu erwartender Nebenwirkungen. Für potenziell transplantationsfähige Patienten kann mit Bosutinib das hohe transplantationsassoziierte Mortalitätsrisiko vermieden werden. Auch die damit verbundene Morbidität sowie die schwerwiegenden Nebenwirkungen einer myeloablativen Therapie, das heißt Hochdosischemotherapie und Bestrahlung, können für Patienten ver-



mieden werden. Es kann auch die langfristig erforderliche immunsuppressive Therapie nach einer allogenen Stammzelltransplantation vermieden werden.

Zusammengefasst: Für das Arzneimittel, das als Orphan Drug mit einer bedingten Zulassung in Europa Patienten sofort zugänglich gemacht wurde – im EPAR heißt es, es gibt einen significant clinical benefit, was als erheblicher klinischer Nutzen gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung definiert werden kann –, sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen, den wir auch in unserer Stellungnahme sowie im Dossier als umfänglich begründet erachten. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Eichhorn. – Für das Protokoll stellen wir fest, dass auch Frau Leyrer zwischenzeitlich eingetroffen ist.

Gibt es Anmerkungen zu dem, was Herr Dr. Eichhorn jetzt vorgetragen hat? – Das ist nicht der Fall. Dann stelle ich eine Frage. Herr Professor Wörmann, die DGHO hatte ja auch Stellung genommen und in der Stellungnahme doch sehr deutlich zum Ausdruck gebracht, dass die Effekte des Wirkstoffes für die in Rede stehende Patientengruppe durchaus von Relevanz sind. Sie hatten aber auch, wenn ich das richtig gesehen habe, gewisse Zweifel an der Feststellung, die Herr Eichhorn jetzt eben getroffen hat, dass hier von einem erheblichen Zusatznutzen auszugehen sei, weil zum einen Vergleichsinterventionen fehlen und zum anderen – was noch wichtiger ist – hier sehr kleine Patientengruppen einbezogen worden sind, die eine Quantifizierung des Zusatznutzens jetzt ganz exakt, sozusagen in einer mathematischen Gleichung, sehr schwierig machen. Könnten Sie dazu vielleicht noch etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, vielen Dank. – Der erste Punkt ist, glaube ich, noch einmal zu betonen, dass wir zurzeit in einer Luxussituation sind. Ich kenne noch die Zeit, in der Patienten mit CML aufgeklärt werden mussten, dass sie noch vier bis sechs Jahre leben, wenn sie nicht transplantiert würden. Heute denken wir, dass die Lebenserwartung fast normal ist.

Es gibt mehrere kritische Punkte. Ich hole nur ganz kurz aus, weil Sie in kurzer Zeit ein neues Präparat, Iclusig<sup>®</sup> bzw. Ponatinib, ebenfalls für die CML, auch hier diskutieren. Imatinib ist hochwirksam, und etwa 5 Prozent brechen wegen Nebenwirkungen ab. Die beiden, die danach zugelassen worden sind, Nilotinib und Dasatinib, sind insofern spannend, als sie wirksamer sind, was die genetische Remission angeht, aber nicht messbar wirksamer, was die hämatologische Remission angeht, das Blutbild, das man sich anschaut. Deswegen sind wir zurzeit als Fachgesellschaft auch der Meinung, dass man die drei gleich werten kann, weil nicht gezeigt ist, dass eines von denen zu einer Lebensverlängerung führt. Das finde ich ziemlich relevant, weil es eine Reihe von Krankheiten betrifft, die wir jetzt viel besser behandeln können, wo man trotzdem nicht sicher ist, dass alles, was im Labor und auch beim Patienten gemessen eine bessere Remission bewirkt, auf die Dauer unbedingt für die Erstlinientherapie qualifiziert.

Die Frage in dieser Luxussituation ist jetzt, wozu neue Substanzen überhaupt noch notwendig sind. Kritisch sehen wir bei Imatinib, Dasatinib und Nilotinib, dass es, wie wir lernen mussten, eine kleine Gruppe von Patienten gibt, die diese nicht tolerieren. Vielleicht haben Sie es ein bisschen verfolgt: Nilotinib macht zurzeit eine kleine Welle, weil es Atherosklerose zu fördern scheint. Das kann auch bei anderen von diesen Substanzen auftreten. Es ist nicht ganz unerwartet, dass wir, nachdem fünf bis sieben Jahre ein Medikament als Dauertherapie gegeben wurde, auf einmal Unterschiede bei Patienten sehen, die wir vorher nicht geahnt

haben. Es wäre fast erstaunlich, wenn das nicht irgendwann auftritt. Insofern ist das Thema, dass wir etwas für Unverträglichkeit brauchen, sehr relevant.

Bosutinib ist genau wie Dasatinib und Nilotinib wirksamer als Imatinib, was die hämatologische Remission angeht – eine gut durchgeführte randomisierte große Studie zeigt das –, aber ohne dass der ganz kritische Endpunkt Overall Survival dadurch besser geworden wäre. Deswegen glaube ich, dass es richtig ist, es zunächst einmal in dieser Orphan-Drug-Nische einzusetzen. Alle, die wir gefragt haben – die stehen auch als Autoren drauf; es gibt ein paar Kliniken in Deutschland, die besonders viele von diesen Patienten sehen; dazu gehört auch die Charité –, sehen, dass es Patienten gibt, die mit Bosutinib sehr gut laufen.

Wenn wir uns dieses Verfahren kritisch anschauen, könnte man darüber diskutieren, ob eine mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie die allogene Stammzelltransplantation wäre. Das ist ja auch von der Firma mit Experten, glaube ich, vielfach diskutiert worden. Es wird nicht leicht sein, eine entsprechende Studie durchzuführen; und ich bin nicht einmal sicher, ob sich Patienten randomisieren lassen werden. Wenn man sich zwischen einer allogenen Stammzelltransplantation und Bosutinib entscheiden kann, wird es, auch wenn ich die Zahl 15 bis 40 Prozent Mortalität infrage stelle – ich glaube, die Werte sind heute niedriger –, die Bauch- und Fußentscheidung geben, dass die Patienten, selbst wenn sie aufgeklärt werden, Bosutinib haben wollen. Trotzdem wäre das die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Ich glaube aus zwei Gründen, dass der Nutzen nicht quantifizierbar ist. Der eine betrifft rein die Anzahl. Mit 21 Patienten einen Nutzen zu quantifizieren macht so ein bisschen alles zu nichts, was Sie sonst hier an Zahlen diskutieren.

Der zweite ist: Wir denken eigentlich, dass wir unseren Kollegen empfehlen sollten, Bosutinib nicht erst einzusetzen, wenn der Patient in einer Akzeleration oder in einer Blastenkrise ist, sondern schon dann, wenn absehbar ist, dass er molekular nicht gut anspricht oder Nebenwirkungen hat. Dann sollte man von einem der vorher eingesetzten Präparate frühzeitig wechseln. Das heißt, wir glauben schon, dass es höhere Ansprechraten gibt, weil mehr Patienten noch in formal chronischer Phase behandelt werden. Nur macht es das für Sie noch schwieriger, weil dann auch die Hälfte der Daten, die hier zu Akzeleration und Blastenkrise vorliegen, nicht brauchbar sind. Wir denken allerdings, dass die Daten eher etwas günstiger sind. Aber das ist Bauchgefühl. Wir wissen nicht, ob die Kollegen sich dementsprechend entscheiden.

Unser Ziel wäre demnach schon, nicht mehr zu warten, bis ein Patient richtig krank wird, sondern schon dann sollte gewechselt werden, wenn wir messen können, dass ein Patient nicht auf eine der bisherigen Substanzen anspricht, oder er sagt: Also, ich möchte keine offenen Beine haben – einige Patienten haben ja Nebenwirkungen wie zum Beispiel hautoffene Beine –; ich wechsle mal das Präparat, auch wenn es gut angesprochen hat. – Solch ein Patient würde, selbst wenn wir davon ausgehen, dass dieses neue Präparat, meinetwegen Bosutinib, exzellent anspricht, dann aber in die Gut-Ansprecher-Gruppe hineinfallen. Wir haben also zwei Argumente dazu, dass wir eher dazu tendieren bzw. raten, zu sagen: „nicht quantifizierbar“: einmal die kleine Zahl, und zum anderen ist nicht absehbar, ob das, was in dieser Studie präsentiert wurde, wirklich zukünftig auch die Realität der Versorgung sein wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Replik dazu oder Fragen oder Anregungen? – Bitte schön, Frau Zentner.

**Frau Dr. Zentner:** Herr Wörmann und Herr Eichhorn, Sie hatten ja erwähnt, dass in dieser Therapiesituation eigentlich die Stammzelltransplantation die zweckmäßige Vergleichstherapie gewesen wäre, statt es unter Orphan Drugs fallen zu lassen. Könnten Sie noch einmal ein bisschen genauer ausführen, warum es gemäß der Studiensituation nicht möglich war, Bosutinib gegen diese Therapie zu vergleichen?

**Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland):** In dieser Situation – man muss es verstehen – ist der Patient in seinen Therapieoptionen sehr eingeschränkt. Das heißt, wir haben es hier mit Patienten zu tun, die teilweise mehrfache Resistenzen haben oder für die Intoleranzen vorliegen. Ich denke, für Patienten in dieser Situation würde es nicht infrage kommen, an einer randomisierten Studie teilzunehmen, und die Dringlichkeit, die bei einer Stammzellspendersuche an der Tagesordnung ist, wäre mit dem klassischen Verfahren einer randomisierten Studie nicht vereinbar. Auch müsste man zum Beispiel Patienten, die zu der intoleranten Kohorte gehören, auf jeden Fall noch die Option mit einem TKI anbieten, denn gerade die müssten sich mit einer sehr hohen Mortalität und Morbidität auseinandersetzen, haben aber grundlegend ein gutes Ansprechen, weil man in dieser Situation nicht von einem schlechten Ansprechen bei intoleranten Patienten ausgehen kann. Andererseits ist es natürlich auch ethisch zu hinterfragen. Ich denke, im Prinzip ist diese Stammzellspendersuche, wenn ein Spender verfügbar ist, mit einem Verfahren einer Randomisierung von Patienten, für die ein passender Spender vorhanden wäre, nicht vereinbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Zentner, sind Sie zufrieden oder haben Sie eine Nachfrage? – Ansonsten noch einmal Herr Wörmann. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Also, die erste Antwort war, dass man bei Nebenwirkungen die Studie nicht so durchführen sollte, sondern eher wechseln sollte. Das Problem der Randomisierung ist der Nimbus der Stammzelltransplantation im Guten und im Schlechten. Es gab Ende der 90er-Jahre eine Phase, da hat man bei Frauen mit Hochrisiko-Mammakarzinom autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt. Das ging von einem Kollegen Bezwoda in Südafrika aus, wobei sich hinterher herausgestellt hat, dass die Daten gefaked waren, dass dort Fehler drin waren. Das hat unter anderem dazu geführt, dass in den USA Studien zur autologen Stammzelltransplantation bei Frauen nicht durchführbar waren. Es gab eine große New-York-Times-Schlagzeile „Women resist ...“, also weigerten sich, sich randomisieren zu lassen, weil sie alle die Stammzelltransplantation wollten, weil sie den Nimbus hatte, die bessere Therapie zu sein.

Ich glaube, dass es für Patienten extrem schwierig ist, sich für Studien, bei denen der Unterschied ihrer Belastung in den Armen so dramatisch weit auseinandergeht, nämlich Tabletten nehmen gegen allogene Stammzelltransplantation, einer Randomisierung zu überlassen. Sich zwischen zwei Tabletten zu entscheiden, ist nicht so schwierig. Sich zwischen höherer und niedrigerer Dosis zu entscheiden, da machen alle Patienten mit. Aber wir wissen, dass es, wenn die Unterschiede bei den Transplantationsstudien so groß sind, ganz schwierig ist, Patienten dafür zu rekrutieren. Die Mehrzahl lehnt es ab. Sie haben eine eigene Meinung. Das heißt nicht, dass alle gegen die Transplantation sind. Es können genauso, wie in dem Beispiel eben, alle dafür sein. Aber man kann nicht sauber randomisieren. Man müsste Patienten ein bisschen deutlich zur Randomisierung zwingen. Und das geht natürlich mit unserem Verständnis nicht einher. Ich hoffe, das ist vom Argument her nachvollziehbar.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller und dann Herr Eichhorn.

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte auch noch einmal nachfragen, warum hier keine Vergleichsgruppe mitgelaufen ist. Sie hatten das ja jetzt bezüglich der Frage der Stammzelltransplantation als Vergleichstherapie relativ überzeugend dargelegt. Sie, Herr Wörmann, hatten auch darauf Bezug genommen, was für Situationen aufgrund von vorgefertigten Meinungen, die nicht wirklich auf validen Daten beruhen, entstehen können, dass man also zum Beispiel bei Mammakarzinomen eigentlich keine neuen Ergebnisse mehr erhält. Ich erinnere mich an diese Zeit noch sehr gut. Dass diese Therapie durchgeführt wurde, hat auch viele Menschenleben gekostet; das kann man ganz klar sagen.

Meine Frage ist: Wenn es außer der Stammzelltransplantation keine Standardtherapie gibt, hätte es nicht unter Umständen trotzdem die Möglichkeit gegeben – wenn nicht, würde ich gerne wissen, warum nicht –, als Vergleichsarm so etwas wie Physician's Choice zum Beispiel mitlaufen zu lassen? Gut, in der Phase I natürlich noch nicht – Sie haben ja auch Phase-I-Daten verwendet –; da ist man noch in der Dosisfindungsphase, und es geht um Toxizität. Aber warum wurde das für die Phase II nicht gemacht? Und jetzt zu den ethischen Gründen: Das wäre sozusagen, wie eben schon erwähnt, die Annahme, dass etwas wirkt, bevor man es weiß. Dazu hätte ich gerne eine Antwort. Das wäre, denke ich, eine Möglichkeit gewesen.

Bei den ganzen Aussagen, die Sie hier gemacht haben, dass es sozusagen eine Verbesserung darstelle, fragt man sich immer: Verbesserung gegenüber was? Das ist die Frage, die aufgrund des Studiendesigns schwierig zu beantworten ist.

**Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):** Ich möchte aus methodischer Sicht antworten. Bei dem Medikament handelt es sich ja um ein Orphan Drug, und es gibt die *Guideline on Clinical Trials in Small Populations*. Diese war auch Grundlage für die Gespräche mit den Zulassungsbehörden, die im Prinzip auf der Grundlage dieser Guideline die Zulassung erteilt haben. In der Guideline ist ausgeführt, dass auch bei Orphan Drugs randomisierte „clinical trials“ eine „preferred option“ sind, aber in ihr wird auch darauf hingewiesen, dass bei kleiner Fallzahl und dann, wenn die „natural course“ der Erkrankung sehr gut bekannt ist, auch einarmige Studien ausreichend sind, um zu den Schlüssen, die die Zulassungsbehörde halt zu ziehen hat, zu kommen. Das zum einen.

Zum zweiten ist es so: Wenn Sie eine Vergleichsstudie machen, muss sie auch stark genug gepowert sein. Es macht keinen Sinn, Patienten unter Risiko zu setzen mit einer Studie, bei der hinterher sowieso nichts herauskommt.

Von daher zusammenfassend: Es ist zusammen mit den Zulassungsbehörden die Entscheidung getroffen worden, dass aufgrund des Orphan-Drug-Status und der Indikation der Erkrankung eine einarmige Studie ausreichend ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Da möchte ich noch einmal nachfragen: Sie hatten an einer Stelle auch geschrieben, dass die EMA jetzt von Ihnen noch ausdrücklich fordert, dass bis 2018 auch eine einarmige offene multizentrische Studie zu Wirksamkeit und Sicherheit erstellt werden müsste. Das heißt also, nicht nur für die Zulassung hat man sich als EMA, weil man der Meinung ist, hier kein RTC durchführen zu können, für diese einarmige Studie entschieden, sondern hat Ihnen auch aufgegeben, die Daten, die noch zu generieren sind, im gleichen Schema zu generieren. Ist das korrekt? Nur, damit das Bild an dieser Stelle rund wird.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Das ist völlig korrekt. Sie haben meine Antwort vorweggenommen. Weil die Behandlungssituation so speziell ist, dass eine Randomisierung nicht möglich ist, war deswegen auch die Auflage der bedingten Zulassung, diese Studie bis 2018 als einarmige Studie durchzuführen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller noch einmal, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Antwort. Herr Hecken hat ja teilweise schon aufgegriffen, was ich jetzt eigentlich noch nachfragen wollte. Ich habe Sie jetzt so verstanden – im Unterschied zur Argumentation in der Stellungnahme, wo Sie ja darauf abgehoben haben, dass es bisher keine Standardtherapie gab –, dass die geringe Fallzahl Sie dazu gezwungen hat, eine einarmige Studie zu machen, weil Sie gar nicht genug Patienten gehabt haben. Das ist nachvollziehbar; es geht ja um eine sehr kleine Patientengruppe. Nun ist die Frage: In dieser Post-Marketing-Studie – dass man dort keine Vergleichsstudien macht, ist eher üblich als bei einer Phase-II-Studie, wo man das eigentlich macht; das vielleicht noch als Anmerkung dazu – haben Sie ja, wenn ich das richtig verstanden habe, 150 Patienten. Da ist es also nicht mehr so schwierig, entsprechend viele Patienten zu rekrutieren. Nehmen Sie bitte noch einmal Bezug, warum das jetzt möglich ist und vorher nicht möglich war.

**Herr Leverkus (Pfizer Deutschland):** Die Argumente bezüglich der Vergleichstherapie aus der Stellungnahme – da wir davon ausgehen, dass Sie die Stellungnahme gelesen haben, wiederholen wir nicht alle – sind, so denken wir, noch valide. Dazu kann die Kollegin von der Medizin vielleicht noch etwas sagen.

Punkt zwei. Ich glaube nicht, dass die Anzahl von 150 Patienten, wenn Sie randomisieren wollen, um Unterschiede oder Äquivalenz festzustellen, ausreichend ist. Wenn Sie Studien machen, wo Sie einen Unterschied zeigen wollen, dann brauchen Sie in der Regel mehr als 150 Patienten.

**Frau Dr. Müller:** Es kommt darauf an, was für einen Unterschied ich als klinisch relevant definiere. Aber das haben Sie sicherlich alles durchgerechnet.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland):** Ich sehe da keinen Widerspruch, Frau Müller. Die 150 Patienten, die jetzt gefordert werden, sollen ja die Datenbasis erweitern. Das ist kein Widerspruch dazu, dass man auf Basis der 50 Patienten und der sehr guten Ergebnisse in dieser schwierigen Situation jetzt medizinische Dringlichkeit sieht und ein Conditional Approval ausspricht.

Ob es einfach wird, diese Patienten zu rekrutieren, können wir jetzt noch nicht sagen. Das werden wir dann sehen. Ich gehe davon aus, dass es nicht einfach wird. Aber ich sehe da keinen Widerspruch.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen zum Ausmaß des Zusatznutzens? Das sehe ich nicht.

Dann hatten wir noch ein paar andere Punkte, die strittig diskutiert worden waren. Bei den Patientenzahlen ist eine Literaturquelle ersetzt worden, am Ende jedoch kein Anlass gesehen worden, die Spanne weiter zu fassen. Gibt es da noch irgendetwas? Sind wir uns bei den Patientengruppen jetzt einig? – Das ist ja korrigiert worden. Sie haben ja darauf hinge-

wiesen: falsche Literaturquelle, aber führt zum richtigen Ergebnis. Also auch nach der richtigen kommen wir zum gleichen Ergebnis.

(Herr Leverkus (Pfizer Deutschland): Ja!)

Dann hatten Sie Probleme hinsichtlich der Jahrestherapiekosten. Das IQWiG hatte gesagt, eine Steigerung der täglichen Dosis auf 600 mg sei möglich. Sie hatten hier eine etwas andere Sichtweise. Wer möchte dazu vortragen? Das war auch von Pfizer gekommen. – Frau Herzberg, bitte.

**Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland):** In den Studien hat sich gezeigt, dass die relative Dosisintensität bei 0,88, in den fortgeschrittenen Phasen bei 0,9 lag, also unter den in der Fachinformation empfohlenen 500 mg, sodass wir aus klinischer Perspektive davon ausgehen können, dass es hier nicht zu einer regelmäßigen Aufdosierung kommt. Auch wird nicht über den Progress hinaus therapiert, das heißt, wir haben ganz festgelegte definierte Kriterien für ein unzureichendes Ansprechen. Für diesen Fall haben wir eine Dosiserhöhung in der Fachinformation platziert. Aber das ist die einzige Ausnahme, nach der eine Dosissteigerung laut Fachinformation möglich ist. Ansonsten wird mit 500 mg therapiert.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Gerber-Grote dazu, bitte schön.

**Herr Dr. Gerber-Grote:** Ich denke, bei den Kosten sind wir uns einig; wir haben ja die gleichen Gesamtkosten wie Sie ausgewiesen. Wir haben das einfach nur als Bemerkung eingefügt, um eben den Entscheidungsträger – hier G-BA bzw. nachher die Verhandlerin GKV-Spitzenverband – darauf hinweisen, dass diese Aufdosierung möglich ist, da sie ja eben in der Fachinformation gegeben ist. Aber rein rechnerisch haben wir uns an die 500 mg gehalten, gehen da also mit Ihnen völlig konform. Wir haben nur eine Abweichung in Höhe von 2 Euro festgestellt, weil wir noch ein paar zusätzliche fachinformationsgetriebene Kosten einberechnet haben, die wir eben gesehen haben. Dagegen haben Sie auch nichts weiter eingewendet.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Wer möchte? Herr Eichhorn.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Wir haben die Berechnung des IQWiG zur Kenntnis genommen. – Neben dem, was Frau Herzberg gesagt hat, möchten wir erwähnen, dass es unter Experten eher so ist, dass man möchte, dass die Dosierung von unten nach oben klinisch geprüft wird, sodass wir eher davon ausgehen – wie auch schon in der studien dokumentierten Dose Intensity –, dass die applizierte Dosis bei 500 mg oder darunter liegt. Das festzustellen ist ganz wichtig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was Sie eben ausgeführt haben. Wird die Fachinformation entsprechend angepasst werden?

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Wenn der Erkenntnisgewinn entsprechend ist, wenn die Kohortenstudie gelaufen ist, wird es sich zeigen. Ich halte es für nicht ausgeschlossen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Aber Sie sagen auch nicht, dass sie geändert wird. Sie halten es für nicht ausgeschlossen. Schau'n wir mal. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Hintergrund ist sicherlich der, dass Imatinib damals mit 400 mg zugelassen wurde und erst später deutlich geworden ist, dass 600 bzw. 800 mg potenziell die bessere Dosierung ist und dass damit Remissionen erreicht werden wie mit den neuen Substanzen. Das zeigt uns, dass dort eine Variabilität drin ist.

Sie bekommen erst einmal alle Argumente. Der vorsichtige Arzt fängt lieber niedriger an und sagt: Die Substanzen sind so toll, ich kriege den Patienten eh in Remission, und dann gucke ich, welche Nebenwirkungen da sind. – Der andere ist mit der Remission nicht zufrieden und steigert nach oben. Ich weiß das nicht vorher, was dabei rauskommen wird.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Kalanovic.

**Herr Dr. Kalanovic (Pfizer Deutschland):** Ich habe eine kurze Bemerkung zum Fachinfotext. Dieser geht ja letztlich auf einen Dialog mit der EMA zurück, und der wird auf Basis von Fakten geführt. Wenn sich herausstellen sollte und die Erkenntnisse ausreichen, dass eine andere Dosis aufgrund einer Studie – wir reden hier von einer Studie, die eher eine niedrigere Dosierung untersucht – eben besser oder genauso wirkt und womöglich besser verträglich ist, wird man sicher einen entsprechenden Kommentar in die Fachinfo aufnehmen. Aber das ist nicht unsere alleinige Entscheidung; das geschieht immer im Dialog mit der EMA.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ich glaube, die Fragestellung brauchen wir hier nicht so zu überhöhen, weil wir nur über eine Rechengröße für die Jahrestherapiekosten sprechen und nicht über die Frage, ob und wann und unter welchen Konstellationen eine Wirksamkeit eintritt.

Weitere Wortmeldungen? – Sehe ich von den Bänken nicht. Gibt es von den anderen Stellungnehmern, die noch nicht zu Wort gekommen sind, das Bedürfnis, sich hier über die schriftlichen Stellungnahmen hinaus einzubringen? – Das ist nicht der Fall. Es gibt nur noch eine Frage von Frau Passon.

**Frau Passon:** Ich habe noch eine Frage zu der Operationalisierung des Endpunktes MCyR, also das gute zytogenetische Ansprechen. Sie hatten hier zwei verschiedene Operationalisierungen gewählt: einmal die Operationalisierung, dass Ansprechen als solches gezählt wurde, wenn der Patient ein MCyR neu erreichte, und zum anderen die Operationalisierung, die für die Subpopulation gewählt wurde, die auch die pivotale Population ist, wenn ein Ansprechen, ein MCyR, neu erreicht oder ein MCyR beibehalten wurde. Hierzu habe ich die Nachfrage, wie die Stellungnehmer die Relevanz dieser unterschiedlichen Operationalisierung wahrnehmen. Ich könnte mir beispielsweise vorstellen, dass in der chronischen Phase der CML die Probanden möglicherweise ein MCyR auch beibehalten hätten, wenn Bosutinib nicht gegeben worden wäre, weil hier die Krankheit langsam voranschreitet. Wie ist Ihre Einschätzung dazu, wie relevant die Operationalisierung dieses Endpunktes ist?

**Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland):** Ich denke, wir haben in dem Dossier beide Operationalisierungen gleichwertig dargestellt; das heißt, es ging einmal um das kumulative zytogenetische Ansprechen, das eben auch beinhaltet, dass jemand, wenn er zum Beispiel zur Baseline eine MCyR hatte und sie beibehalten hat, als Ansprecher gezählt wurde. Das ist vor allen Dingen auch für die intoleranten Patienten wichtig, denn diese sind nicht zwangsläufig

mit einem sehr schlechten Ansprechen in die Studie gestartet, sondern da ging es um die Intoleranz, und dem musste man auch gerecht werden. Zum anderen ist die Subpopulation nur nach bestem Ansprechen dargestellt.

Wir haben hier also mit der geringen Patientenzahl einfach eine Schwierigkeit, die sich in Bezug auf die Auswertung dieser kleinen Kohorten darstellt. Dadurch, dass wir beides gleichwertig dargestellt haben, ist hier insofern eine Gleichwertigkeit in der Darstellung zu sehen. Das kumulative Ansprechen ist das durchaus gängige, das derzeit auch in wissenschaftlichen Publikationen eingesetzt wird.

**Frau Passon:** Ich habe eine kurze Rückfrage. Für die Subpopulation haben wir aber nur – genau, wie Sie sagen – die Patientenzahlen nach dem besten Ansprechen vorliegen. Es zeigt sich aber bei der Gesamtpopulation der Studie, dass, wenn man sich nur den Endpunkt, der als neu erreichtes Ansprechen definiert wird, anschaut, tatsächlich weniger Probanden ein neu erreichtes Ansprechen hatten als Probanden, die eben das Ansprechen beibehalten haben oder neu angesprochen haben. Da würde mich interessieren – ich weiß nicht, ob Sie diese Zahlen jetzt vorliegen haben –, wie das für die Subpopulation aussieht, wie viele Probanden vorher dort beispielsweise einen MCyR schon bei Einschluss in die Studie hatten.

**Frau Dr. Herzberg (Pfizer Deutschland):** Wir haben das so präsentiert, wie das mit der EMA abgesprochen wurde; das heißt, wir haben keine zusätzlichen Analysen, und für die Subpopulation ist das beste Ansprechen das, was wir eben darstellen können. Ich denke, auch aus statistischen Gründen haben wir in einer akzelerierten Phase mit fünf Patienten wenig Spielraum. Es ist klar, dass, wie Sie sagen, bei einer kumulativen Auswertung die Zahlen generell höher sind, weil zum Beispiel auch Intoleranzen, um dieser Situation gerecht zu werden, mit eingerechnet werden müssen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herr Eichhorn, Sie haben das Wort zu einem Schlusstatement. Bitte.

**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Hecken! Wir sind der Überzeugung, Bosutinib schließt als erstes Arzneimittel für eine sehr kleine Untergruppe von CML-Patienten eine Therapielücke, für die es derzeit keine entsprechende medikamentöse Alternative gibt. Weil diese Gruppe so klein ist, ist die Operationalisierung, wie sie auch heute hier diskutiert wurde, insbesondere gemäß IQWiG nicht anwendbar. Es handelt sich um ein Orphan Drug; es ist von der EMA für Patienten sofort verfügbar gemacht worden. Gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sehen wir das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der allogenen Stammzelltransplantation aufgrund einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, einer entsprechenden Lebensverlängerung und weitgehender Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkung als erheblich an. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Wir werden das jetzt zu wägen und zu entscheiden haben. Danke, dass Sie da waren. Danke auch für die zügige Beratung hier. Wir wünschen Ihnen jetzt einen guten Heimweg im Regen. Wir haben noch das Vergnügen, weitere Anhörungen zu machen, dürfen also noch länger im Trockenen sitzen. Was schöner ist, das mag dann jeder für sich selbst entscheiden. – Danke, dass Sie da waren.



**Herr Dr. Eichhorn (Pfizer Deutschland):** Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 10.54 Uhr