

# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Bosutinib

Vom 19. November 2021

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	13
4.	Verfahrensablauf.....	14
5.	Beschluss .....	16
6.	Anhang .....	26
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren .....</b>	<b>32</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	32
2.	Bewertungsentscheidung.....	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	32
2.2	Nutzenbewertung .....	32
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens .....</b>	<b>33</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	34
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	38
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	39
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	39
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens .....	40
5.1	Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH .....	40

5.2	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO).....	61
5.3	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	86
5.4	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	94
<b>D.</b>	<b>Anlagen.....</b>	<b>100</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	100
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	120

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

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

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

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

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

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für den zu bewertenden Wirkstoff Bosutinib (Bosulif) am 28. März 2018 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 22. November 2018 wurde eine Befristung bis zum 1. Juni 2021 ausgesprochen.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Bosulif am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 28. Mai 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten 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 seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Bosutinib nicht abgestellt.

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

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Bosutinib (Bosulif) gemäß Fachinformation**

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

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.11.2021):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib:**

- Imatinib
- oder*
- Nilotinib
- oder*
- Dasatinib

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

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

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

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

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

- zu 1. Hydroxycarbamid weist eine Zulassung zur Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit auf. Die Tyrosinkinase-Inhibitoren Dasatinib, Imatinib, Nilotinib und Bosutinib sind zugelassen zur Behandlung der neu diagnostizierten Ph+ CML in der chronischen Phase. Ebenfalls im Anwendungsgebiet zugelassen sind Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Es liegen keine entsprechenden Beschlüsse bzw. Bewertungen des G-BA vor.
- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt.

Laut zugelassenem Anwendungsgebiet sind Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase vom Anwendungsgebiet umfasst.

Unter den unter Ziffer 1.) aufgeführten, zugelassenen Wirkstoffen werden unter Berücksichtigung der Evidenz zum therapeutischen Nutzen, der Leitlinienempfehlungen und der Versorgungsrealität nur bestimmte, nachfolgend benannte Wirkstoffe in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufgenommen.

In relevanten Leitlinien werden zur Erstlinienbehandlung der Ph+ CML in der chronischen Phase die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib empfohlen. Während Imatinib als erster Vertreter der TKI zur Behandlung der Ph+-CML in der chronischen Phase als TKI-Inhibitor der ersten Generation bezeichnet wird, werden Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib unter TKI der 2. Generation zusammengefasst. Der TKI zur Erstlinienbehandlung soll anhand des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ausgewählt werden. Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) wird nicht mehr zur Erstlinientherapie der CML empfohlen. Hydroxycarbamid wird ausschließlich im Rahmen einer initialen oder palliativen zytoreduktiven Therapie eingesetzt. Somit kommen Hydroxycarbamid und Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Hinsichtlich des Stellenwerts der TKI untereinander geht aus den entsprechenden systematischen Reviews hervor, dass die TKI der 2. Generation gegenüber Imatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens zeigen. Dabei

zeigt sich allerdings kein konsistenter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in diesen Studien. Im systematischen Review nach Pan P et al., 2020 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von TKI der 2. Generation gegenüber Imatinib nach 12 Monaten gezeigt werden; jedoch war dieser nach 2, 3 und 5 Jahren nicht mehr nachweisbar. Insgesamt liegen damit keine Erkenntnisse vor, die einen hervorgehobenen Stellenwert eines dieser TKIs hinreichend belegen. Auch aktuelle Leitlinien stellen heraus, dass in großen randomisierten Phase III-Studien, in denen Imatinib gegen TKI der 2. Generation verglichen wurden, ähnliche Ergebnisse für die benannten Wirkstoffe gezeigt wurden.

Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Gabe eines der in dieser Indikation zugelassenen oralen BCR-ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren den Behandlungsstandard im benannten Anwendungsgebiet darstellen.

Somit stellen Imatinib, Dasatinib sowie Nilotinib gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien dar.

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

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bosutinib wie folgt bewertet:

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

Begründung:

Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde. Es wurden je 268 Patientinnen und Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert; von diesen wurde bei 246 Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm und bei 241 Patientinnen und Patienten im Imatinib-Arm das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden nur die Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem Philadelphia-Chromosom betrachtet (modifizierte Intention-to-treat (mITT)-Population). Im Mittel betrug das Alter dieser Population 51 Jahre. Zu Studienbeginn wiesen ca. 20 % der Patientinnen und Patienten einen Sokal-Score für ein hohes Risiko auf und je ca. 40 % für ein geringes bzw. mittleres Risiko. Die Studie wurde in 146 Zentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt.

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

Zur Studie BFRORE gibt es insgesamt 7 Datenschnitte. Grundlage der Nutzenbewertung bildet der finale Datenschnitt vom 12.06.2020 auf dessen Basis die finale Analyse zum Studienende nach einer Beobachtungszeit von  $\geq 60$  Monaten erfolgte.

## Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

### Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib somit nicht belegt.

Ähnlich wie bei der ersten Bewertung, die auf einen Datenschnitt mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monate abstellte, trat auch vor dem Hintergrund eines unter TKI-Therapie annähernd der Normalbevölkerung entsprechenden Gesamtüberlebens auch bei dem vorliegenden finalen Datenschnitt, der eine Beobachtung aller Patientinnen und Patienten von mindestens 5 Jahren ermöglichte, in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.

### Morbidität

#### *Molekulares Ansprechen*

Das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt der Studie BFORE. In diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

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

In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar.

Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt auch für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.

#### *Übergang in die Blastenkrise*

Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Im Vergleich zur ersten Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Bewertung Auswertungen vor, die nur Ereignisse zum Übergang in die Blastenkrise und keine Ereignisse zum Übergang in die akzelerierte Phase erfassen. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase kaum mit Symptomen einher.

Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In beiden Armen trat nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Ein Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ist damit nicht belegt.

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)*

Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 7$  bzw.  $\geq 10$  Punkte gegenüber dem Ausgangswert sowie um

15% der Skalenspannweite vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Responderanalysen zu den drei Schwellenwerten herangezogen.

Die Analysen zeigen für die Zeit bis zur Verschlechterung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.

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

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialen Wohlbefinden (SWB) und emotionalen Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut.

In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer vor dem Hintergrund der in der Literatur für die MID angegebenen Spannen und der gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 vorgeschlagenen MID entsprechend 15 % der jeweiligen Skalenspannweite entsprechende weitere Responderanalysen vor.

Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der skalenspezifischen MIDs zu begründen, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die 15% Skalenspannweite herangezogen.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu Gesamtscore zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

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

### Nebenwirkungen

#### *Unerwünschte Ereignisse (UE)*

Insgesamt traten bei 98,8 % der Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm und bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten im Imatinib-Arm unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ (UE) werden ergänzend dargestellt.

#### *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)*

Für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

#### *Schwere UE (CTCAE Grad 3 oder 4)*

Es zeigte sich hinsichtlich der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Zudem liegt für diesen Endpunkt eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten  $< 65$  Jahre als auch  $\geq 65$  Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib mit jeweils unterschiedlichem Ausmaß, wobei Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre häufiger von schweren UE betroffen sind.



### *Abbruch wegen UE*

Für den Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zum Nachteil von Bosutinib.

Die Aussagesicherheit für diesen Endpunkt ist aufgrund möglicher konkurrierender Ereignisse (andere Abbruchgründe als UE, insbesondere Progress) potentiell eingeschränkt.

### *Spezifische UE*

Die Auswahl spezifischer UE erfolgte durch das IQWiG anhand der in der Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz.

Bei Betrachtung der spezifischen UE im Detail lässt sich für Bosutinib ein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Imatinib hinsichtlich der spezifischen UE Augenerkrankungen (SOC, UE), Ödem, peripher (PT, UEs), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC, UEs) und Neutropenie (PT, schwere UEs) feststellen.

Demgegenüber zeigte sich für Bosutinib ein statistisch signifikanter Nachteil hinsichtlich der spezifischen UE Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT, schwere UEs), Diarrhö (PT, schwere UEs) und Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs).

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei den spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Kategorie Nebenwirkungen wird somit in der Gesamtschau ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib festgestellt.

### Gesamtbewertung / Fazit

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

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass die Zahl der Ereignisse in der BFORE-Studie auch bei längerer Nachbeobachtungsdauer in der vorliegenden Bewertung im Vergleich zur früheren Bewertung in beiden Behandlungsarmen gering ist.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich anhand der vorliegenden Daten jeweils kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter

Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Bosutinib aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 22. November 2018.

Die vorliegende Bewertung bezieht sich auf den Einsatz von Bosutinib zur Behandlung von chronischer myeloischer Leukämie (CML) bei folgender Patientenpopulation:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA wie folgt bestimmt:

- Imatinib
- oder
- Nilotinib
- oder
- Dasatinib.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für die Nutzenbewertung die finalen Ergebnisse der offenen, randomisierten und kontrollierten Studie BFORE vor, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass die Zahl der Ereignisse in der BFORE-Studie auch bei längerer Nachbeobachtungsdauer in der vorliegenden Bewertung im Vergleich zur früheren Bewertung in beiden Behandlungsarmen gering ist.

In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich anhand der vorliegenden Daten jeweils kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen.

In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.

Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich

auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Das methodische Vorgehen entspricht dem Vorgehen im Dossier zu Bosutinib aus dem Jahr 2018. Die im Vergleich geringfügig höheren Zahlen resultieren insbesondere aus der aktuelleren Ausgangsbasis (Anzahl der Leukämie-Neuerkrankungen für das Jahr 2017). Insgesamt liegen die Angaben der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung.

## **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_de.pdf)

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

## **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. November 2021).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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

### Behandlungsdauer:

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

### Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bosutinib	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	365	365 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dasatinib	100 mg	100 mg	1 x 100 mg	365	365 x 100 mg
Imatinib	400 mg	400 mg	1 x 400 mg	365	365 x 400 mg
Nilotinib	300 mg	600 mg	4 x 150 mg	365	1 460 x 150 mg

### Kosten:

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

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bosutinib	28 FTA	2 514,66 €	1,77 €	0,00 €	2 512,89 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Dasatinib	30 FTA	1 074,33 € <sup>2</sup>	1,77 €	50,46 €	1 022,10 €
Imatinib <sup>3</sup>	90 HKP	538,06 €	1,77 €	41,68 €	494,61 €
Nilotinib	392 HKP	13 640,71 €	1,77 €	775,75 €	12 863,19 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

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

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

<sup>2</sup> Die Kostendarstellung erfolgt unter Zugrundelegung der preisgünstigen Arzneimittel auch unter Berücksichtigung der Vorgaben des § 129 SGB V und der Möglichkeit, Arzneimittel unter ihrer Wirkstoffbezeichnung zu verordnen. Die Verordnung entsprechender Arzneimittel hat ungeachtet dessen unter Berücksichtigung der jeweils zugelassenen Anwendungsgebiete zu erfolgen.

<sup>3</sup> Festbetrag

#### 4.      **Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 26. Januar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 28. Mai 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Bosutinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Juni 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Bosutinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. August 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. September 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 11. Oktober 2021 statt.

Mit Schreiben vom 11. Oktober 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

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 9. November 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	26. Januar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. Oktober 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. Oktober 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	20. Oktober 2021 3. November 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens

Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. November 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



## **5. Beschluss**

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:**

**Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie)**

**Vom 19. November 2021**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 21. Dezember 2021 (BAnz AT 28.01.2022 B1), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

Die Angaben zu Bosutinib in der Fassung des Beschlusses vom 22. November 2018 (BAnz AT 17.12.2018 B3) werden aufgehoben.

1. In der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib in der Fassung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 zu dem Anwendungsgebiet „...ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ 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.“ nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:



## Bosutinib

Beschluss vom: 19. November 2021

In Kraft getreten am: 19. November 2021

BAnz AT 10.02.2022 B6

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

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

### Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

#### 1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib:

- Imatinib

oder

- Nilotinib

oder

- Dasatinib

#### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber Imatinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

#### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>

Erwachsene mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer

Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP)

#### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-134) und dem Addendum (A21-134) sofern nicht anders indiziert.

		3) und im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

#### Studie BFORE: Bosutinib vs. Imatinib

offene randomisierte kontrollierte Studie (Datenschnitt 12.06.2020)

Relevante Teilpopulation: Teilpopulation mit Philadelphia Chromosom (modifizierte ITT-Population (mITT))

#### Mortalität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	246	n. e. 12 (4,9)	241	n. e. 14 (5,8)	0,80 [0,37; 1,73] 0,564

## Morbidität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Molekulares Ansprechen</b>					
MMR nach 12 Monaten <sup>g</sup>	246	36,1 [11,9; 241,9] 182 (74)	241	47,7 [12,1; 216,1] 158 (65,6)	1,32 [1,08; 1,63] 0,0123 AD: +11,6 Wochen
<b>Übergang in die Blastenkrise</b>					
	246	- <sup>c</sup> 3 (1,2)	241	- <sup>c</sup> 1 (0,4)	2,89 [0,30; 28,03] 0,336
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>					
≥ 7 Punkte	246	221,6 [84,7; n. b.] 110 (44,7)	241	n. e. [108,3; n. b.] 100 (41,5)	1,07 [0,82; 1,41] 0,610
≥ 10 Punkte	246	240,6 [110,3; n. b.] 103 (41,9)	241	n. e. [132,9; n. b.] 94 (39,0)	1,04 [0,78; 1,38] 0,784
≥ 15 Punkte <sup>d</sup>	246	n. e. [241,0; n. b.] 72 (29,3)	241	n. e. 62 (25,7)	1,09 [0,78; 1,54] 0,608

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
FACT-Leu-Gesamtscore <sup>d</sup>	246	n. e. 51 (20,7)	241	n. e. 44 (18,3)	1,16 [0,77; 1,73] 0,477
Körperliches Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [241,0; n. b.] 86 (35,0)	241	n. e. 86 (35,7)	0,92 [0,68; 1,25]
Soziales Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [96,1; n. b.] 103 (41,9)	241	240,9 [144,1; n. b.] 92 (38,2)	1,13 [0,86; 1,50]
Emotionales Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [192,0; n. b.] 92 (37,4)	241	n. e. 77 (32,0)	1,20 [0,88; 1,62]
Funktionales Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [133,4; n. b.] 98 (39,8)	241	n. e. 73 (30,3)	1,38 [1,02; 1,87]
FACT-LeuS <sup>d</sup>	246	n. e. 48 (19,5)	241	n. e. 52 (21,6)	0,85 [0,57; 1,26]

## Nebenwirkungen

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt<sup>e</sup> (ergänzend dargestellt)</b>					
	246	0,4 [0,3; 0,7] 243 (98,8)	239	1,1 [0,9; 1,1] 236 (98,7)	-
Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)<sup>e</sup></b>					
	246	n. e. [224,1; n. b.] 91 (37,0)	239	n. e. 65 (27,2)	1,37 [1,00; 1,89] 0,051
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4)<sup>e,f</sup></b>					
	246	21,1 [12,1; 41,7] 182 (74,0)	239	107,1 [49,9; 168,1] 138 (57,7)	1,55 [1,24; 1,93] < 0,001 AD: -86 Wochen
<b>Subgruppen nach Alter</b>					
< 65 Jahre	198	24,9 [19,4; 61,1]	198	83,3 [41,0; 168,1]	1,34 [1,04; 1,71]

		139 (70,2)		116 (58,6)	0,020 AD: -58,4 Wochen
≥ 65 Jahre	48	7,6 [3,7; 12,1] 43 (89,6)	41	163,1 [23,6; n. b.] 23 (56,1)	2,80 [1,67; 4,69] <0,001 AD: -155,5 Wochen
Interaktion					0,011
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen<sup>e</sup></b>					
	246	n. e. 62 (25,2)	239	n. e. 33 (13,8)	1,82 [1,19; 2,77] 0,005
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
Augenerkrankungen	246	n. e. 39 (15,9)	239	135,4 [62,1; n. b.] 114 (47,7)	0,25 [0,17; 0,36] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	1,0 [0,6; 1,4] 208 (84,6)	239	9,4 [5,3; 21,3] 162 (67,8)	1,90 [1,54; 2,35] < 0,001 AD: -8,4 Wochen
<b>Endpunkt</b>	<b>Bosutinib</b>		<b>Imatinib</b>		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Wochen [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Ödem, peripher	246	n. e.	239	n. e.	0,42

		18 (7,3)		38 (15,9)	[0,24; 0,73] 0,002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	246	n. e. [166,7; n. b.] 98 (39,8)	239	19,1 [8,1; 48,4] 145 (60,7)	0,45 [0,35; 0,59] < 0,001
Pruritus	246	n. e. 27 (11,0)	239	n. e. 9 (3,8)	3,02 [1,42; 6,43] 0,003
Neutropenie	246	n. e. 16 (6,5)	239	n. e. 28 (11,7)	0,54 [0,29; 1,01] 0,049
Thrombozytopenie	246	n. e. 23 (9,3)	239	n. e. 10 (4,2)	2,31 [1,10; 4,86] 0,023
Herzerkrankungen	246	n. e. 15 (6,1)	239	n. e. 4 (1,7)	3,66 [1,21; 11,04] 0,014
Diarrhoe	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 3 (1,3)	7,35 [2,20; 24,56] < 0,001
Beeinträchtigung der Leberfunktion	246	n. e. 66 (26,8)	239	n. e. 10 (4,2)	7,08 [3,64; 13,77] < 0,001
Lipase erhöht	246	n. e. 32 (13,0)	239	n. e. 13 (5,4)	2,44 [1,28; 4,65] 0,005
<p><sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <ol style="list-style-type: none"> <li><sup>b</sup> für alle Endpunkte außer Übergang in Blastenkrise: Cox-Proportional-Hazards-Modell und Log-Rank-Test,</li> <li>jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region; für Übergang in Blastenkrise: Proportional</li> <li>Subdistribution-Hazards-Modell unter Berücksichtigung der konkurrierenden Risiken Therapieabbruch</li> </ol>					

4. (außer aufgrund von Progress) und Tod, stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region

<sup>c</sup> der vom pU angegebene Median ist aufgrund der wenigen Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar

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

<sup>e</sup> unter Ausschluss der progressionsassoziierten UEs (PT: akute myeloische Leukämie, chronische myeloische

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

<sup>f</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

<sup>g</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Verwendete Abkürzungen:

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

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

ca. 760 bis 890 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_de.pdf)

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



#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	32 757,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dasatinib	12 435,55 €
Imatinib	2005,92 €
Nilotinib	47 908,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

#### II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **6. Anhang**

### **6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung**  
**eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses**  
**über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:**  
**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen**  
**nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)**  
**Bosutinib**  
**(Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie)**

**Vom 19. November 2021**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. November 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 21. Dezember 2021 (BAnz AT 28.01.2022 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Bosutinib in der Fassung des Beschlusses vom 22. November 2018 (BAnz AT 17.12.2018 B3) werden aufgehoben.
- In der Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib in der Fassung des Beschlusses vom 21. Februar 2019 zu dem Anwendungsgebiet „... ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ 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.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

### **Bosutinib**

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 23. April 2018):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. November 2021):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung

- Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib:

– Imatinib

oder

– Nilotinib

oder

– Dasatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber Imatinib:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt

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

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Morbidität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-134) und dem Addendum (A21-134), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied
Nebenwirkungen	↓	Nachteile in den Endpunkten Abbruch wegen UE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und im Detail Vor- und Nachteile bei den spezifischen UE

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit

↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit

↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied

∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.

n. b.: nicht bewertbar

Studie BFORE: Bosutinib vs. Imatinib

offene randomisierte kontrollierte Studie (Datenschnitt 12.06.2020)

Relevante Teilpopulation: Teilpopulation mit Philadelphia Chromosom (modifizierte ITT-Population (mITT))

Mortalität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Gesamtüberleben	246	n. e. 12 (4,9)	241	n. e. 14 (5,8)	0,80 [0,37; 1,73] 0,564

Morbidität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Molekulares Ansprechen					
MMR nach 12 Monaten <sup>g</sup>	246	36,1 [11,9; 241,9] 182 (74)	241	47,7 [12,1; 216,1] 158 (65,6)	1,32 [1,08; 1,63] 0,0123 AD: +11,6 Wochen

Übergang in die Blastenkrise

	246	- <sup>c</sup> 3 (1,2)	241	- <sup>c</sup> 1 (0,4)	2,89 [0,30; 28,03] 0,336
--	-----	---------------------------	-----	---------------------------	--------------------------------

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

≥ 7 Punkte	246	221,6 [84,7; n. b.] 110 (44,7)	241	n. e. [108,3; n. b.] 100 (41,5)	1,07 [0,82; 1,41] 0,610
≥ 10 Punkte	246	240,6 [110,3; n. b.] 103 (41,9)	241	n. e. [132,9; n. b.] 94 (39,0)	1,04 [0,78; 1,38] 0,784
≥ 15 Punkte <sup>d</sup>	246	n. e. [241,0; n. b.] 72 (29,3)	241	n. e. 62 (25,7)	1,09 [0,78; 1,54] 0,608



### Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
FACT-Leu-Gesamtscore <sup>d</sup>	246	n. e. 51 (20,7)	241	n. e. 44 (18,3)	1,16 [0,77; 1,73] 0,477
Körperliches Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [241,0; n. b.] 86 (35,0)	241	n. e. 86 (35,7)	0,92 [0,68; 1,25]
Soziales Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [96,1; n. b.] 103 (41,9)	241	240,9 [144,1; n. b.] 92 (38,2)	1,13 [0,86; 1,50]
Emotionales Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [192,0; n. b.] 92 (37,4)	241	n. e. 77 (32,0)	1,20 [0,88; 1,62]
Funktionales Wohlbefinden <sup>d</sup>	246	n. e. [133,4; n. b.] 98 (39,8)	241	n. e. 73 (30,3)	1,38 [1,02; 1,87]
FACT-LeuS <sup>d</sup>	246	n. e. 48 (19,5)	241	n. e. 52 (21,6)	0,85 [0,57; 1,26]

### Nebenwirkungen

Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert <sup>b</sup> Absolute Differenz (AD) <sup>a</sup>
Unerwünschte Ereignisse gesamt <sup>e</sup> (ergänzend dargestellt)					
	246	0,4 [0,3; 0,7] 243 (98,8)	239	1,1 [0,9; 1,1] 236 (98,7)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) <sup>e</sup>					
	246	n. e. [224,1; n. b.] 91 (37,0)	239	n. e. 65 (27,2)	1,37 [1,00; 1,89] 0,051
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3 oder 4) <sup>e, f</sup>					
	246	21,1 [12,1; 41,7] 182 (74,0)	239	107,1 [49,9; 168,1] 138 (57,7)	1,55 [1,24; 1,93] < 0,001 AD: –86 Wochen
Subgruppen nach Alter					
< 65 Jahre	198	24,9 [19,4; 61,1] 139 (70,2)	198	83,3 [41,0; 168,1] 116 (58,6)	1,34 [1,04; 1,71] 0,020 AD: –58,4 Wochen



≥ 65 Jahre	48	7,6 [3,7; 12,1] 43 (89,6)	41	163,1 [23,6; n. b.] 23 (56,1)	2,80 [1,67; 4,69] < 0,001 AD: -155,5 Wochen
Interaktion					0,011
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen <sup>e</sup>					
	246	n. e. 62 (25,2)	239	n. e. 33 (13,8)	1,82 [1,19; 2,77] 0,005
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Augenerkrankungen	246	n. e. 39 (15,9)	239	135,4 [62,1; n. b.] 114 (47,7)	0,25 [0,17; 0,36] < 0,001
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	1,0 [0,6; 1,4] 208 (84,6)	239	9,4 [5,3; 21,3] 162 (67,8)	1,90 [1,54; 2,35] < 0,001 AD: -8,4 Wochen
Ödem, peripher	246	n. e. 18 (7,3)	239	n. e. 38 (15,9)	0,42 [0,24; 0,73] 0,002
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	246	n. e. [166,7; n. b.] 98 (39,8)	239	19,1 [8,1; 48,4] 145 (60,7)	0,45 [0,35; 0,59] < 0,001
Pruritus	246	n. e. 27 (11,0)	239	n. e. 9 (3,8)	3,02 [1,42; 6,43] 0,003
Neutropenie	246	n. e. 16 (6,5)	239	n. e. 28 (11,7)	0,54 [0,29; 1,01] 0,049
Thrombozytopenie	246	n. e. 23 (9,3)	239	n. e. 10 (4,2)	2,31 [1,10; 4,86] 0,023
Herzkrankungen	246	n. e. 15 (6,1)	239	n. e. 4 (1,7)	3,66 [1,21; 11,04] 0,014
Diarrhoe	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 3 (1,3)	7,35 [2,20; 24,56] < 0,001
Beeinträchtigung der Leberfunktion	246	n. e. 66 (26,8)	239	n. e. 10 (4,2)	7,08 [3,64; 13,77] < 0,001
Lipase erhöht	246	n. e. 32 (13,0)	239	n. e. 13 (5,4)	2,44 [1,28; 4,65] 0,005

<sup>a</sup> Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

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

<sup>c</sup> der vom pU angegebene Median ist aufgrund der wenigen Ereignisse nicht sinnvoll interpretierbar

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

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

<sup>f</sup> operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3

<sup>g</sup> Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers





Verwendete Abkürzungen:

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

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

ca. 760 bis 890 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Bosulif (Wirkstoff: Bosutinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 2. September 2021):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_de.pdf)

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	32 757,32 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Dasatinib	12 435,55 €
Imatinib	2 005,92 €
Nilotinib	47 908,82 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. November 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. November 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 19. November 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende  
Prof. Hecken

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Mai 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Bosutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. September 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 29. Oktober 2021 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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



### **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 (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie)



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie)

#### Steckbrief

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

#### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.06.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.09.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.09.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte November 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

#### ! Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-06-01-D-692)

#### Modul 1

(pdf 879,98 kB)

#### Modul 2

(pdf 563,29 kB)

#### Modul 3

(pdf 1,31 MB)

#### Modul 4

(pdf 9,26 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie)  
**Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**  
(pdf 3,75 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bosutinib (Bosulif)

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

**Zweckmäßige Vergleichstherapie**

- Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib

Stand der Information: Januar 2021

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

## **Nutzenbewertung**

Die Nutzenbewertung wurde am 01.09.2021 veröffentlicht:

**Nutzenbewertung IQWiG**  
(pdf 1,02 MB)

## **Stellungnahmen**

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.09.2021
  - Mündliche Anhörung: 11.10.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V** **Word**

(doc 57,50 kB)

### 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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.09.2021** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Bosutinib - 2021-06-01-D-692*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung wird am 11.10.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.10.2021 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte November 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie)

## Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.05.2013 \(Verfahren abgeschlossen\) \[aufgehoben\]](#)

[Verfahren vom 01.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Verfahren vom 01.09.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Oktober 2021 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen  
Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige 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	22.09.2021
Novartis Pharma GmbH	20.09.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.09.2021
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)*	23.09.2021

\*verfristet

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
<b>Pfizer Pharma GmbH</b>						
Frau Schmitter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Kullack	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Scheffe	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Herzberg	ja	nein	nein	nein	nein	ja
<b>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</b>						
Herr Prof. Dr. Hochhaus	ja	ja	ja	ja	nein	nein
Frau Prof. Dr. Saußeke	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Herr Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
<b>Novartis Pharma GmbH</b>						
Frau Dr. Meyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Dreiseidler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
<b>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.</b>						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH

Datum	22. September 2021
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif®)
Stellungnahme von	Pfizer Pharma GmbH



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bosutinib ist ein hochwirksamer und gut verträglicher Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der 2. Generation, der seit 2018 für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph<sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP) zugelassen ist [1].</p> <p>Die Einführung zielgerichteter TKI hat die Behandlung der chronischen myeloischen Leukämie (CML) insbesondere in der CP revolutioniert und bei optimalem Ansprechen auf die Therapie eine tödliche in eine für die Mehrzahl der Patienten chronische Erkrankung mit einer guten Langzeitprognose gewandelt. Heutzutage bilden TKI den Goldstandard der CML-Therapie. Ein Verweilen der Patienten in der CP bei optimalem Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist, assoziiert [2-4].</p> <p>Die Therapiestrategie in der vorliegenden Indikation basiert auf der pathogenetischen Besonderheit der CML, bei der der Auslöser der Erkrankung identifiziert und eindeutig zuordenbar ist [3, 5]. Die molekular zielgerichtete Inhibition der Breakpoint Cluster Region (BCR)-Abelson 1 (ABL1)-Kinase führt zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität, deren Bedeutung von allen aktiven Forschergruppen in Klinik und Wissenschaft betont [6-10] und dementsprechend auch in den Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften hervorgehoben wird [2-4]. Die Reduktion der Krankheitsaktivität bei CML-Patienten wird durch das hämatologische, das zytogenetische und das molekulare Ansprechen erfasst [2-4].</p>	<p>Die einführenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass hinsichtlich der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität keine Unterschiede zwischen der Bosutinib- und Imatinib-Behandlung festzustellen sind. Bei der Interpretation von Ergebnissen hinsichtlich des Gesamtüberlebens ist im Indikationsgebiet CML zu beachten, dass aufgrund der hohen Überlebenswahrscheinlichkeit von CML-Patienten, insbesondere jener in der CP, die Zahl der Mortalitätsereignisse in klinischen Studien auch bei langer Nachbeobachtungsdauer gering ist. Die 10-Jahres-Ergebnisse der IRIS-Studie bzw. der ENESTnd-Studie zeigen mit einer Überlebensrate von 83,3 % (IRIS) bzw. 88,3 % (ENESTnd) für Imatinib, und von 87,6 % für Nilotinib eindrucksvoll, dass sich das Gesamtüberleben von CML-Patienten nicht signifikant von dem der Normalbevölkerung unterscheidet, und dass es keinen Unterschied hinsichtlich des Gesamtüberlebens zwischen TKI der ersten und zweiten Generation gibt [11, 12]. Bei einer jährlichen Mortalität von nur 1,7 % unter TKI-Therapie [3] ist es wahrscheinlicher, dass die Patienten an etwaigen Komorbiditäten versterben, nicht jedoch an der Erkrankung selbst [13]. Seit der Etablierung der TKI-Therapie stellt das Gesamtüberleben somit keinen geeigneten Endpunkt für die Beurteilung der Wirksamkeit dieser Substanzen dar. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur empfiehlt das Gesamtüberleben nicht mehr als primären Endpunkt für Überlegenheitsstudien in der CP der CML, sondern stattdessen das gute molekulare Ansprechen (MMR, Major Molecular Response) [14], was im Einklang zu klinischen Leitlinien-Empfehlungen steht.</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die medizinischen Fachgesellschaften betonen, dass das molekulare Ansprechen derzeit den „entscheidenden Endpunkt“ der CML-Therapie in der CP darstellt [15, 16]. Das Erreichen eines guten molekularen Ansprechens innerhalb des ersten Behandlungsjahres wird mit einer besonders günstigen Prognose in Bezug auf das Gesamtüberleben, der Krankheitsprogression, einen etwaigen Therapiewechsel und dem Erreichen eines tiefen molekularen Ansprechens (MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup>) assoziiert. Daher bildet das molekulare Ansprechen derzeit sowohl für behandelnde Ärzte, als auch für Patienten, den wichtigsten Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle.[7, 8, 10, 17-20]. Ein über mehrere Jahre hinweg andauerndes MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> erlaubt ein zeitweises oder dauerhaftes Absetzen der TKI-Therapie unter kontrollierten Bedingungen. Der Absetzversuch hat mittlerweile Einzug in die Leitlinien als neues Therapieziel gefunden [2-4].</p> <p>Die Nichtberücksichtigung des molekularen Ansprechens durch das IQWiG und die nicht berücksichtigten Vorteile von Bosutinib gegenüber Imatinib in der Nutzendimension Morbidität führen in der Gesamtbetrachtung dazu, dass ein Ungleichgewicht in der Nutzenbewertung hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse (UE) entsteht.</p> <p>Bosutinib ist ein hoch wirksamer und gut verträglicher TKI, dessen differenziertes Sicherheitsprofil umfassend untersucht worden ist. Die verfügbaren TKI hemmen neben den klassenspezifischen Zielstrukturen ein unterschiedlich großes Spektrum weiterer, für die Wirksamkeit weniger relevanter Kinasen, wodurch es zur Entstehung spezifischer Nebenwirkungsspektren kommt [5]. Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Leberwerte sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden. Dies verdeutlichen auch die im Dossier dargestellten Analysen zum Gesundheitszustand und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität - es bestanden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlung sollten bei der Auswahl des TKI das Therapieziel, das Alter, patientenindividuelle Komorbiditäten und das Sicherheitsprofil der Substanzen berücksichtigt werden [2-4]. Bosutinib stellt eine hoch wirksame Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil dar, die sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lässt. So kann Bosutinib z. B. bei Vorliegen von Hypertonie, Diabetes mellitus, Arteriosklerose und Lungenerkrankungen einer Therapie mit Nilotinib oder Dasatinib vorgezogen werden [21]. Durch das schnellere und häufigere molekulare Ansprechen unter Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ist eine deutliche Risikoreduktion für die Transformation in die akzelerierte Phase (AP)/ Blastenkrise (BK) gewährleistet. Hinzu kommt, dass unter Bosutinib auch die Kriterien für einen TKI-Absetzversuch nach einem mehrjährigen, tiefen molekularen Ansprechen erfüllt werden können.</p> <p>Bosutinib weist beim molekularen Ansprechen eine Vielzahl deutlicher patientenrelevanter Vorteile auf, denen in der klinischen Praxis gut handhabbare und sich nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkende UE gegenüber stehen. In der Gesamtschau liegt somit aus Sicht der PFIZER PHARMA GmbH ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	<p><b>Patientenrelevanz des molekularen Ansprechens</b></p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>Das molekulare Ansprechen wird nicht als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Im Anwendungsgebiet der CML stellt das molekulare Ansprechen den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkt dar. Dies wurde in den früheren mündlichen Anhörungen zu Bosutinib und auch zum TKI Ponatinib von den Fachgesellschaften verdeutlicht, die sogar von einem „entscheidenden Endpunkt“ sprechen [15, 22]. Die PFIZER PHARMA GmbH möchte den Stellenwert des molekularen Ansprechens in der Indikation CML noch einmal verdeutlichen.</p> <p>Die CML wird 90-95 % der Fälle in der CP diagnostiziert [4]. Bei etwa der Hälfte der Patienten verläuft die Erkrankung in diesem frühen Stadium symptomfrei oder ist durch unspezifische Symptome gekennzeichnet. Somit ist die Verbesserung bzw. Verschlechterung der Krankheitslast für einen Teil der Patienten in diesem frühen Stadium nicht spürbar, sie ist jedoch stets von Bedeutung für den weiteren Krankheitsverlauf und die Prognose des Patienten. Patienten mit zu Therapiebeginn symptomatischen Krankheitsverläufen erfahren durch ein optimales Ansprechen auf</p>	<p>Aus der Endpunktkategorie „<u>Morbidität</u>“</p> <p><i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt der Studie BFORE. In diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar.</p> <p>Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt auch für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die TKI-Therapie in der Regel eine Linderung der Symptome [4]. Erfasst wird das Ansprechen der CML-Patienten und somit die Reduktion der Krankheitsaktivität durch das hämatologische, das zytogenetische und das molekulare Ansprechen [2-4]. Mittelfristig steht die Tiefe des molekularen Ansprechens im Vordergrund [5]; langfristig wird eine möglichst uneingeschränkte Lebenserwartung durch bestmögliche Kontrolle der Erkrankung in tiefer molekularer Remission und hierdurch Verhinderung des Übergangs aus der CP in die AP/ BK angestrebt [5]. Das MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> scheint sich mit anhaltender Dauer der Therapie bei immer mehr Patienten einzustellen [23]. Vor allem Patienten, die ein MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> erreichen, weisen ein längeres progressionsfreies Überleben (einschließlich Vermeidung der Transformation in die AP/ BK) und Gesamtüberleben auf [7, 24, 25].</p> <p>Das molekulare Ansprechen bildet aus den zuvor genannten Gründen derzeit sowohl für behandelnde Ärzte, als auch für Patienten, den relevantesten Endpunkt für die Therapieplanung und Verlaufskontrolle. Sowohl die deutschen als auch europäischen Leitlinien sprechen für die frühen Zeitpunkte der TKI-Therapie Behandlungsziele aus die ein optimales Ansprechen kennzeichnen und die rein auf dem molekularen Ansprechen fußen. Ein MMR sollte demnach im Optimalfall innerhalb des ersten Therapiejahres erreicht werden [2-4]. Das Erreichen eines MMR nach 3 oder 6 Monaten Behandlung, ebenso wie ein MMR zu Monat 12 ist mit</p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>einer besonders günstigen Prognose assoziiert, da es mit dem Gesamtüberleben, der Krankheitsprogression und dem Erreichen eines MR<sup>4</sup>/ MR<sup>4,5</sup> korreliert, und das Risiko für einen Therapiewechsel senkt [7, 8, 10, 17-20].</p> <p>Bei anhaltendem optimalem Ansprechen besteht die Möglichkeit zu einem Absetzversuch unter kontrollierten Bedingungen. Der Absetzversuch hat mittlerweile Einzug in die Leitlinien als neues Therapieziel gefunden [2-4], denn er ermöglicht den Patienten die Rückkehr in ein annähernd normales Leben mit verbesserter Lebensqualität und einer Verringerung des Risikos für Langzeitkomplikationen im Vergleich zu einer lebenslangen Einnahme von TKI [4, 26]. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund bedeutsam, dass 30-50 % der Patienten nach dem Absetzen der Therapie langfristig ihr unter TKI-Therapie erreichtes Ansprechen ohne weitere Einnahme der Medikation halten können [2]. In der Fachliteratur wird von einem Paradigmenwechsel der CML-Therapie gesprochen [27]: lag der Fokus mit Einführung der TKI-Therapie noch auf der Verlängerung des Gesamtüberlebens, ändert sich das Ziel der Behandlung mit zunehmendem Erkenntnisgewinn in Richtung eines mittel- bzw. langfristigen Absetzens der Medikation. Derzeit empfiehlt die Leitlinie des Europäischen Leukämienetzwerks (ELN) einen Absetzversuch in der Erstlinie, wenn im Rahmen einer vier- bis fünfjährigen TKI-Therapie ein MR<sup>4</sup></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>über mindestens 3 Jahre bzw. ein MR<sup>4,5</sup> über mindestens 2 Jahre erreicht wurde [2].</p> <p>Generell ist für Zweitgenerations-TKI ein schnelleres Ansprechen als unter dem Erstgenerations-TKI Imatinib im Rahmen klinischer Studien beobachtet und beschrieben worden [18, 28-30]. Unter Bosutinib-Behandlung wurden in der Studie BFORE das MMR (Hazard Ratio [HR] [95 %-Konfidenzintervall (KI)]: 1,32 [1,08; 1,63]; p = 0,0123), MR<sup>4</sup> (HR [95 %-KI]: 1,32 [1,04; 1,68]; p = 0,0268) und MR<sup>4,5</sup> (HR [95 %-KI]: 1,38 [1,06; 1,81]; p = 0,0225) signifikant schneller erreicht als unter Imatinib-Behandlung. Des Weiteren erreichten die Patienten unter Bosutinib-Behandlung häufiger ein MMR, MR<sup>4</sup> bzw. MR<sup>4,5</sup> zu frühen Zeitpunkten der TKI-Therapie (3, 6 und 12 Monate nach Behandlungsstart). Diesen drei Zeitpunkten wird in den Leitlinien und von den Fachgesellschaften und Forschergruppen eine hohe prognostische Relevanz zugesprochen wird [2-4, 7, 8, 10].</p> <p>Zusammenfassend wird unter Bosutinib-Behandlung das in der CML-Therapie wichtigste Behandlungsziel, nämlich die Einstellung eines molekularen Ansprechens, schneller und häufiger erreicht als unter Imatinib-Behandlung. Dies entspricht einem patientenrelevanten Vorteil, da bei rascher Einstellung des molekularen Ansprechens, vor allem innerhalb des ersten</p>	



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiejahres, die starke Unterdrückung der Krankheitslast mit einer guten Prognose der Patienten assoziiert ist.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Der Endpunkt molekulares Ansprechen ist in der CML ein patientenrelevanter Endpunkt und entsprechend bei der Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib zu berücksichtigen. Aufgrund der patientenrelevanten Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens, denen in der klinischen Praxis gut handhabbare und sich nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten auswirkende UE gegenüber stehen, liegt aus Sicht der PFIZER PHARMA GmbH In der Gesamtschau somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib vor.</p>	
S. 6	<p><b>Nebenwirkungen - schwere UE und spezifische UE</b></p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. (...)“</p> <p>„Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs), Pruritus (PT, UEs), Thrombozytopenie (PT, schwere UEs), Herzerkrankungen (SOC, schwere UEs) und Lipase erhöht (PT,</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>„...In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. (...) Für die Endpunkte Diarrhö (PT, schwere UEs) und Beeinträchtigung der Leberfunktion (CMQ, schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Bosutinib. (...)“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Bewertung einen Nachteil von Bosutinib für die Gesamtrate der schweren UE sowie bei insgesamt sieben spezifischen Gruppen von schweren UE fest und berücksichtigt dabei nicht, dass die spezifischen UE auf der Ebene der Systemorganklasse (SOC, System Organ Class) und der bevorzugten Begriffe (PT, Preferred Term) das Ergebnis der Gesamtrate direkt beeinflussen.</p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH möchte darauf hinweisen, dass diese Betrachtungsweise aufgrund von Überschneidungen insbesondere zwischen der gesamten Gruppe und den spezifischen Gruppen von UE eine Mehrfachzählung von Ereignissen umfasst.</p> <p>Tabelle 1 zeigt eine Analyse für die Gesamtrate schwerer UE unter Ausschluss der vom IQWiG doppelt bewerteten schweren UE Herzerkrankungen (SOC), Beeinträchtigung der Leberfunktion</p>	<p>Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.</p> <p>Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.“</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>(UESI) Diarrhö (PT), Thrombozytopenie (PT), Lipase erhöht (PT) und Neutropenie (PT). Tabelle 1: Gesamtraten schwerer UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) unter Ausschluss der schweren UE Herzerkrankungen (SOC), Beeinträchtigung der Leberfunktion (UESI) Diarrhö (PT), Thrombozytopenie (PT), Lipase erhöht (PT), Neutropenie (PT)</p> <table border="1" data-bbox="291 710 1171 1212"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie BFORE</th> <th colspan="2">Bosutinib</th> <th colspan="2">Imatinib</th> <th rowspan="2">HR 95%-KI p-Wert</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>Median (Wochen) 95%-KI</th> <th>n/N (%)</th> <th>Median (Wochen) 95%-KI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="291 869 1171 970"><b>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> ohne Herzerkrankungen (SOC), Beeinträchtigung der Leberfunktion (UESI) Diarrhö (PT), Thrombozytopenie (PT), Lipase erhöht (PT), Neutropenie (PT)</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="291 973 421 1077">mITT- Populati on</td> <td data-bbox="421 973 544 1077">120/246 (48,8)</td> <td data-bbox="544 973 714 1077">191,3 [119,3; NA]</td> <td data-bbox="714 973 837 1077">116/239 (48,5)</td> <td data-bbox="837 973 1008 1077">179,1 [122,1; NA]</td> <td data-bbox="1008 973 1171 1077">1,03 [0,80; 1,34] 0,7928</td> </tr> <tr> <td colspan="6" data-bbox="291 1085 1171 1209">CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="291 1284 1171 1385">Betrachtet man die Gesamtrate der schweren UE unter Ausschluss der spezifischen UE-Gruppen, für die bereits separat ein geringerer Nutzen abgeleitet wird, zeigt sich für Bosutinib kein nachteiliges</p>		Studie BFORE	Bosutinib		Imatinib		HR 95%-KI p-Wert	n/N (%)	Median (Wochen) 95%-KI	n/N (%)	Median (Wochen) 95%-KI	<b>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> ohne Herzerkrankungen (SOC), Beeinträchtigung der Leberfunktion (UESI) Diarrhö (PT), Thrombozytopenie (PT), Lipase erhöht (PT), Neutropenie (PT)</b>						mITT- Populati on	120/246 (48,8)	191,3 [119,3; NA]	116/239 (48,5)	179,1 [122,1; NA]	1,03 [0,80; 1,34] 0,7928	CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse						
Studie BFORE	Bosutinib		Imatinib		HR 95%-KI p-Wert																									
	n/N (%)	Median (Wochen) 95%-KI	n/N (%)	Median (Wochen) 95%-KI																										
<b>UE CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> ohne Herzerkrankungen (SOC), Beeinträchtigung der Leberfunktion (UESI) Diarrhö (PT), Thrombozytopenie (PT), Lipase erhöht (PT), Neutropenie (PT)</b>																														
mITT- Populati on	120/246 (48,8)	191,3 [119,3; NA]	116/239 (48,5)	179,1 [122,1; NA]	1,03 [0,80; 1,34] 0,7928																									
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modifizierte Intention-to-Treat; PT: Bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; UESI: unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse																														

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ergebnis gegenüber Imatinib (Anteil: 49 % vs. 49 %, HR [95 %-KI]: 1,03 [0,80; 1,34], p = 0,7928). Dies verdeutlicht, dass der Nachteil von Bosutinib auf Ebene der Gesamtrate der schweren UE allein durch die bereits berücksichtigten spezifischen Ereignisse bedingt ist. Diese gehören allesamt zum bekannten Sicherheitsprofil von Bosutinib, sind gut handhabbar, und wirken sich nachweislich nicht auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten aus. Es wurden somit keine weiteren Signale hinsichtlich der Sicherheit im finalen Datenschnitt der Studie BFORE beobachtet.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Das Sicherheitsprofil von Bosutinib führt nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens. In Anbetracht der patientenrelevanten Vorteile beim molekularen Ansprechen, ist der Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib als gering einzustufen.</p>	
S. 22	<p><b>Verzerrungspotential Endpunkt Transformation in die BK</b></p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Gemäß Studienprotokoll wird dieser Endpunkt zwar auch über das Behandlungsende hinaus beobachtet, in die vom pU vorgelegten Auswertungen gehen jedoch nur solche</i></p>	<p><i>Übergang in die Blastenkrise</i></p> <p>Der Endpunkt wird als patientenrelevant eingestuft, da ein Übergang in die Blastenkrise mit einer für den Patienten direkt wahrnehmbaren Verschlechterung des Gesundheitszustandes einhergeht. Im Vergleich zur ersten Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer für diese Bewertung Auswertungen vor, die nur Ereignisse zum Übergang in die Blastenkrise und keine</p>

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Ereignisse ein, welche unter Einnahme der Studienmedikation auftraten. Die vorliegenden Auswertungen lassen somit keine Aussage über den kompletten Beobachtungszeitraum zu. Das Verzerrungspotenzial wird daher wegen der unvollständigen Beobachtung aus potenziell informativen Gründen als hoch eingeschätzt. Es bleibt unklar, warum der pU keine entsprechenden Analysen, die alle vorliegenden Beobachtungen berücksichtigen, vorlegt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u> In Anlehnung an die Anmerkung des IQWiG werden entsprechende Analysen nachgeliefert. Es zeigen sich keine neuen Ereignisse im Vergleich zu der im Dossier dargestellten Analyse (siehe Tabelle 2).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Das Verzerrungspotenzial des Endpunkts Transformation in die BK ist als niedrig einzustufen.</p>	<p>Ereignisse zum Übergang in die akzelerierte Phase erfassen. Im Gegensatz zum Übergang in die Blastenkrise geht die Transformation in die akzelerierte Phase kaum mit Symptomen einher.</p> <p>Für diesen Endpunkt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen. In beiden Armen trat nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf. Ein Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ist damit nicht belegt.</p>
S. 23	<p><b>Potenziell informative Abbruchgründe bei Patienten mit Therapieversagen</b></p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u> <i>„Für die Ergebnisse zu den Endpunkten SUEs, schwere UEs und spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial wegen der unvollständigen Beobachtungen aus potenziell informativen</i></p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Gründen ebenfalls als hoch eingeschätzt. Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie BFORE erfolgten aufgrund von UEs (25,2 % im Bosutinib-Arm und 13,8 % im Imatinib-Arm) und von Therapieversagen oder Krankheitsprogression (5,3 % im Bosutinib-Arm und 15,4 % im Imatinib-Arm), wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen stark unterscheiden. Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte. [...] Die Bewertung des Verzerrungspotenzials weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für den Endpunkt schwere oder schwerwiegende Ereignisse als niedrig einstuft.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In weiteren Analysen zeigte sich, dass die mediane Dauer bis zum Therapieabbruch aufgrund Therapieversagens in beiden Behandlungsarmen (583 Tage im Bosutinib-Arm bzw. 408 Tage im Imatinib-Arm) deutlich länger ist als die Dauer bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) (342 Tage im Bosutinib-Arm bzw. 225 Tage im Imatinib-Arm) oder schweren UE (58 Tage im Bosutinib-Arm bzw. 94 Tage im Imatinib-Arm) (siehe Tabelle 3). Im Median erfahren die Patienten also ein SUE oder schweres UE, bevor die Behandlung aufgrund des Therapieversagens abgesetzt werden muss.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p>	

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Es liegt keine potenziell informativen Abbruchgründe für die Endpunkte SUE und schwere UE vor.	
S. 17	<p><b>Folgetherapien der modifizierten Intention-to-Treat-Population</b></p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben. Die Angaben in der Tabelle beziehen sich auf die Gesamtpopulation der Studie BFORE, für die relevante Teilpopulation (91 % der Gesamtpopulation) liegen keine Angaben vor. (...)“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In Anlehnung an die Anmerkung des IQWiG werden entsprechende Analysen nachgeliefert. Die Folgetherapien für die modifizierte Intention-to-Treat-Population sind in Tabelle 4 dargestellt.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es wird keine Änderung vorgeschlagen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 17	<p><b>Fehlende Beobachtungsdauer für die Transformation in die BK und UE</b></p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„(...) Für den Endpunkt Morbidität (Übergang in die Blastenkrise) ebenso wie für die Nebenwirkungen liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. (...)“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In Anlehnung an die Anmerkung des IQWiG werden entsprechende Analysen nachgeliefert.</p> <p>Tabelle 5 zeigt die Beobachtungsdauer zum finalen Datenschnitt für die Transformation in die BK und UE. Für die Transformation in die BK lag die mediane Beobachtungsdauer im Bosutinib-Arm bei 240 Wochen und im Imatinib-Arm bei 239 Wochen. Die mediane Beobachtungsdauer für UE lag bei 244 Wochen im Bosutinib-Arm und bei 243 Wochen im Imatinib-Arm.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es wird keine Änderung vorgeschlagen.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.



Stellungnehmer: Pfizer Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 40	<p><b>Jahrestherapiekosten</b></p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„Der pU ermittelt für Bosutinib Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 32 757,32 €. Er ermittelt außerdem Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1148,78 € für Imatinib, (...). Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten sind plausibel.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gemäß Anlage II Kap. 5 Verfo G-BA, Abschnitt 3.3.3 Modul 3 müssen Festbeträge angegeben werden, sofern diese vorhanden sind. Der GKV-Spitzenverband hat am 16.08.2021 den Beschluss zur Festsetzung von Festbeträgen für die Gruppe Imatinib, Stufe 1 gefasst (<a href="#">Arzneimittel-Festbeträge - GKV-Spitzenverband</a>). Die Festbeträge treten am 01.11.2021 in Kraft. Für die im Dossier angegebenen Kosten pro Packung bei Imatinib (60 Hartkapseln à 100 mg) liegt der Festbetrag bei 100,01 € [31, 32].</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>„Er ermittelt außerdem Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 2390,51 € für Imatinib, (...).“</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

## Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Dezember 2020.
2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
3. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Stand: Juni 2018.
4. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.
5. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie*. 2016;34(1/2):3-12.
6. Hanfstein B, Muller MC, Hochhaus A. Response-related predictors of survival in CML. *Ann Hematol*. 2015;94 Suppl 2:S227-39.
7. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102.
8. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Muller MC, Kaeda JS, Foroni L, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood*. 2010;116(19):3758-65.
9. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
10. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol*. 2012;30(3):232-8.
11. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(10):917-27.
12. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia*. 2021;35(2):440-53.
13. Saussele S, Krauss MP, Hehlmann R, Lauseker M, Proetel U, Kalmanti L, et al. Impact of comorbidities on overall survival in patients with chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML study IV. *Blood*. 2015;126(1):42-9.

14. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Condition specific guidance. EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2. Stand: 17. Dezember 2015.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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. Oktober 2018 von 10:00 Uhr bis 11:23 Uhr. Stenografisches Wortprotokoll. 2018.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie). Vom 20. November 2020.
17. Hughes TP, Saglio G, Kantarjian HM, Guilhot F, Niederwieser D, Rosti G, et al. Early molecular response predicts outcomes in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with frontline nilotinib or imatinib. *Blood*. 2014;123(9):1353-60.
18. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *J Clin Oncol*. 2016;34(20):2333-40.
19. Kizaki M, Takahashi N, Iriyama N, Okamoto S, Ono T, Usui N, et al. Efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia over a 5-year period: results from the Japanese registry obtained by the New TARGET system. *Int J Hematol*. 2019;109(4):426-39.
20. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Müller MC, Pletsch N, et al. Tolerability-adapted imatinib 800 mg/d versus 400 mg/d versus 400 mg/d plus interferon- $\alpha$  in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):1634-42.
21. Isfort S, Brümmendorf TH. Bosutinib in chronic myeloid leukemia: patient selection and perspectives. *J Blood Med*. 2018;9:43-50.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V. Hier: Wirkstoff Ponatinib D-550 + D-554. Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 5. Oktober 2020 von 11:15 Uhr bis 12:35 Uhr. 2020.
23. Hughes TP, Ross DM. Moving treatment-free remission into mainstream clinical practice in CML. *Blood*. 2016;128(1):17-23.
24. Etienne G, Dulucq S, Nicolini FE, Morisset S, Fort MP, Schmitt A, et al. Achieving deeper molecular response is associated with a better clinical outcome in chronic myeloid leukemia patients on imatinib front-line therapy. *Haematologica*. 2014;99(3):458-64.
25. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2016;91(2):252-65.
26. Atallah E, Schiffer CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: when and for whom? *Haematologica*. 2020;Online ahead of print:2738-45.
27. Rea D, Ame S, Berger M, Cayuela JM, Charbonnier A, Coiteux V, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: Recommendations for

- clinical practice from the French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *Cancer*. 2018;124(14):2956-63.
28. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
  29. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):231-7.
  30. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54.
  31. GKV-Spitzenverband. Bekanntmachung von Beschlüssen des Spitzenverbandes Bund der Krankenkassen (GKV-Spitzenverband) nach § 35 SGB V vom 16. August 2021.
  32. GKV-Spitzenverband. Festbetragsfestsetzung - Beschlüsse des GKV-Spitzenverbandes vom 16. August 2021.

## 5.2 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Datum	23. September 2021
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif®)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Die Neubewertung von Bosutinib (Bosulif®) wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist von 2,5 Jahren durchgeführt. Bosutinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP). Im ersten Verfahren war „Zusatznutzen nicht belegt“ festgelegt worden. Der G-BA hat wiederum Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><b><i>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Bosutinib</i></b></p> <table border="1" data-bbox="165 1023 1355 1396"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppe</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase</td> <td>Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table>	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib	gering	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
Chronische Myeloische Leukämie chronische Phase	Imatinib <u>oder</u> Nilotinib <u>oder</u> Dasatinib	gering	Hinweis	geringer	Anhaltspunkt												

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bosutinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der zweiten Generation. Er ist der vierte zugelassene TKI für die Erstlinientherapie von CML-Patienten in der chronischen Phase.</li><li>• Basis der frühen Nutzenbewertung ist BFORE, eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Bosutinib (400 mg/Tag) versus Imatinib (400 mg/Tag).</li><li>• Bosutinib führte zu einer höheren Rate guter molekularer Remissionen, nicht zu einer Erhöhung der ereignisfreien und der Gesamtüberlebensrate. Die Gesamtüberlebensrate lag in beiden Studienarmen nach 5 Jahren bei etwa 95%.</li><li>• Tiefe molekulare Remissionen sind Voraussetzung für ein kontrolliertes Absetzen des TKI und für ein langes rezidivfreies Überleben. Das Erreichen einer guten molekularen Remission ist ein patientenrelevanter Endpunkt. Daten zum Vergleich der Rate von Patient*innen mit kontrolliertem Absetzen fehlen im Dossier.</li><li>• Schwere unerwünschte Nebenwirkungen traten unter Bosutinib insgesamt häufiger als unter Imatinib auf. Einige der Bosutinib-assoziierten Nebenwirkungen, wie z. B. die Diarrhoe, sind zeitlich begrenzt und selbstlimitiert, andere betreffen „nur“ Laborwerte Transaminasen oder Lipase. Kritische Langzeitnebenwirkungen wie Kardiotoxizität treten unter Bosutinib nicht oder seltener auf.</li></ul>	

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Mit Bosutinib steht ein weiterer TKI mit höherer Wirksamkeit als Imatinib zur Verfügung. Bosutinib wird in der Versorgung vor allem bei Patient*innen mit einer oder mehreren Komorbiditäten eingesetzt. Daten zum direkten Vergleich von Bosutinib gegenüber den beiden anderen, zugelassenen Zweitgenerations-TKI Dasatinib und Nilotinib liegen nicht vor.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien [1]. Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5/100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland erkranken jährlich etwa 1.000 bis 1.200, in der Schweiz und in Österreich jährlich etwa 100-120 Patienten. Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen. CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt bei 55-60 Jahren. Bei Kindern ist die CML sehr selten.</p> <p>Die CML ist eine Modellerkrankung für Diagnostik und Therapie neoplastischer Erkrankungen [2]. Das Philadelphia- (Ph) Chromosom mit der BCR-ABL1-Genfusion definiert diese Leukämie. Die BCR-ABL1-negative chronische myeloische Leukämie ist eine biologisch und klinisch andere Erkrankung. Mit der Einführung von <u>Imatinib</u> wurde die Behandlung der CML revolutioniert [3]. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von <u>Imatinib</u> gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Heute hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen.</p>	<p>Die einführenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>



Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)												
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Nach dem Erfolg von Imatinib wurden weitere TKI mit verbesserter Wirksamkeit entwickelt. Inzwischen stehen als Arzneimittel für die Behandlung der CML zur Verfügung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Imatinib (Glivec®, Generika)</li> <li>- Nilotinib (Tasigna®)</li> <li>- Dasatinib (Sprycel®)</li> <li>- Bosutinib (Bosulif®)</li> <li>- Ponatinib (Iclusig®)</li> </ul> <p>In verschiedenen Studien konnte die Bedeutung des Erreichens einer guten molekularen Remission (MMR) für das Gesamt- und progressionsfreie Überleben nachgewiesen werden [4]. Das Erreichen einer MMR ist als Therapieziel definiert [1, 5]. Daten vergleichender Studien zur Wirksamkeit neuer TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p><b><i>Tabelle 2: Vergleich von neuen TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie der CML in chronischer Phase</i></b></p> <table border="1" data-bbox="165 1262 1355 1315"> <thead> <tr> <th>Autor</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N</th> <th>MMR<sup>1</sup></th> <th>ÜLR<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Autor	Kontrolle	Neue Therapie	N	MMR <sup>1</sup>	ÜLR <sup>2</sup>							<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Autor	Kontrolle	Neue Therapie	N	MMR <sup>1</sup>	ÜLR <sup>2</sup>								

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Cortes, 2016 [6]	Imatinib 400 mg	Dasatinib 100 mg	519	<u>Nach 5 Jahren</u> 64 vs 76 <sup>3</sup>	<u>Nach 5 Jahren</u> 90 vs 91 n. s. <sup>4</sup>	
Kantarjian, 2016 [7]	Imatinib 400 mg	Nilotinib 2 x 300 mg	846	<u>Nach 10 Jahren</u> 62,5 vs 77,7 <sup>3,5</sup>	<u>Nach 10 Jahren</u> 87,6 vs 88,3 n. s.	
Brümmendorf, 2015 [8]	Imatinib 400 mg	Bosutinib 500 mg	502	<u>Nach 1 Jahr</u> 49 vs 59 <sup>3,6</sup>	<u>Nach 1 Jahr</u> 97,9 vs 99,6 n. s.	
Brümmendorf, 2020 [9], Dossier	Imatinib 400 mg	Bosutinib 400 mg	536	<u>Nach 5 Jahren</u> 64,6 vs 73,9 <sup>3,4</sup>	<u>Nach 5 Jahren</u> 94,2 vs 95,2 n. s. <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; <sup>2</sup> ÜLR – Überlebensrate, in %; <sup>2</sup> **Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie**; <sup>3</sup> rot für Kontrolle, grün für neue Therapie; <sup>4</sup> n. s. – nicht signifikant

Die TKI der zweiten Generation zeigen in den meisten Studien eine höhere Wirksamkeit als Imatinib in Bezug auf zytogenetische (CCgR) und molekulare Remissionen (MMR). Da Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib das progressionsfreie und das Gesamtüberleben nicht

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
signifikant gegenüber Imatinib verbessern, hält die DGHO alle vier TKI als Erstlinientherapie für geeignet [1], siehe Abbildung 1.  <b>Abbildung 1: Erstlinientherapie der CML – Chronische Phase [1]</b>	

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

Stellungnehmer: DGHO

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

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Bosutinib</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Dies entspricht den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie siehe <a href="#">Abbildung 1</a>. Der pharmazeutische Unternehmer hat sich für Imatinib entschieden, entsprechend dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.</p>	<p>Begründung der zVT auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</p> <p>Zu 4.</p> <p>„...In relevanten Leitlinien werden zur Erstlinienbehandlung der Ph+ CML in der chronischen Phase die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib empfohlen. Während Imatinib als erster Vertreter der TKI zur Behandlung der Ph+-CML in der chronischen Phase als TKI-Inhibitor der ersten Generation bezeichnet wird, werden Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib unter TKI der 2. Generation zusammengefasst. Der TKI zur Erstlinienbehandlung soll anhand des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung von Risikofaktoren ausgewählt werden. Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) wird nicht mehr zur Erstlinientherapie der CML empfohlen. Hydroxycarbamid wird ausschließlich im Rahmen einer initialen oder palliativen zytoreduktiven Therapie eingesetzt. Somit kommen Hydroxycarbamid</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>und Interferon alfa (in Kombination mit Cytarabin) nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht. Hinsichtlich des Stellenwerts der TKI untereinander geht aus den entsprechenden systematischen Reviews hervor, dass die TKI der 2. Generation gegenüber Imatinib statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich des molekularen Ansprechens zeigen. Dabei zeigt sich allerdings kein konsistenter Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens in diesen Studien. Im systematischen Review nach Pan P et al., 2020 konnte ein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben von TKI der 2. Generation gegenüber Imatinib nach 12 Monaten gezeigt werden; jedoch war dieser nach 2, 3 und 5 Jahren nicht mehr nachweisbar. Insgesamt liegen damit keine Erkenntnisse vor, die einen hervorgehobenen Stellenwert eines dieser TKIs hinreichend belegen. Auch aktuelle Leitlinien stellen heraus, dass in großen randomisierten Phase III-Studien, in denen Imatinib gegen TKI der 2. Generation verglichen wurden, ähnliche Ergebnisse für die benannten Wirkstoffe gezeigt wurden.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Die Fachgesellschaften führen aus, dass die Gabe eines der in dieser Indikation zugelassenen oralen BCR-ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren den Behandlungsstandard im benannten Anwendungsgebiet darstellen.</p> <p>Somit stellen Imatinib, Dasatinib sowie Nilotinib gleichermaßen geeignete zweckmäßige Vergleichstherapien dar.“</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist BFORE, eine internationale, multizentrische, randomisierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie wurde mit deutschem Co-Leadership durchgeführt. Die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die Zulassungsdaten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9], die Aktualisierung wird auf dem Jahreskongress der DGHO Anfang Oktober präsentiert.</p> <p>Letzter Datenschnitt war der 17. April 2020.</p>	<p><u>Begründung:</u> Für die Nutzenbewertung zieht der pharmazeutische Unternehmer die Studie BFORE heran. Bei dieser handelt es sich um eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie, in welcher Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Imatinib in der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase verglichen wurde. Es wurden je 268 Patientinnen und Patienten in die beiden Behandlungsarme randomisiert; von diesen wurde bei 246 Patientinnen und Patienten im Bosutinib-Arm und bei 241 Patientinnen und Patienten im Imatinib-Arm das Vorhandensein des Philadelphia-Chromosoms nachgewiesen. Für die vorliegende Nutzenbewertung</p>



Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurden nur die Patientinnen und Patienten mit nachgewiesenem Philadelphia-Chromosom betrachtet (modifizierte Intention-to-treat (mITT)-Population). Im Mittel betrug das Alter dieser Population 51 Jahre. Zu Studienbeginn wiesen ca. 20 % der Patientinnen und Patienten einen Sokal-Score für ein hohes Risiko auf und je ca. 40 % für ein geringes bzw. mittleres Risiko. Die Studie wurde in 146 Zentren in 26 Ländern weltweit durchgeführt.</p> <p>Primärer Endpunkt war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten.</p> <p>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheits-bezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).</p> <p>Zur Studie BFRORE gibt es insgesamt 7 Datenschnitte. Grundlage der Nutzenbewertung bildet der finale Datenschnitt vom 12.06.2020 auf dessen Basis die finale Analyse zum Studienende nach einer Beobachtungszeit von <math>\geq 60</math> Monaten erfolgte.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Überlebenszeit und Überlebensrate sind sinnvolle Endpunkte in onkologischen Studien. Allerdings ist die Leukämie-spezifische Mortalität bei CML-Patienten unter TKI niedrig. In BFORE liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren unter Bosutinib numerisch etwas höher als unter Imatinib, der Unterschied ist statistisch nicht signifikant. Die Daten bestätigen, dass durch konsequente Therapie eine nahezu normale Lebenserwartung möglich ist.</p> <p>CML-Patienten sind heute vor allem durch die Nebenwirkungen der Therapie und den Umgang mit der Leukämie beeinträchtigt.</p>	<p><u>Mortalität</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das Gesamtüberleben ist ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib somit nicht belegt.</p> <p>Ähnlich wie bei der ersten Bewertung, die auf einen Datenschnitt mit einer Beobachtungsdauer von mindestens 24 Monate abstellte, trat auch vor dem Hintergrund eines unter TKI-Therapie annähernd der Normalbevölkerung entsprechenden Gesamtüberlebens auch bei dem vorliegenden finalen Datenschnitt, der eine Beobachtung aller Patientinnen und Patienten von mindestens 5 Jahren ermöglichte, in beiden Armen nur eine geringe Anzahl an Ereignissen auf.</p>
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Ereignisfreies Überleben</b></p> <p>Das ereignisfreie Überleben ist ein kombinierter Endpunkt. Er umfasst</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tod aus jeglichem Grund</li> </ul>	<p>Die Ausführungen zum ereignisfreien Überleben werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>- Transformation in die AP/ BK</p> <p>- Verlust der kompletten zytogenetischen (CCyR) oder der kompletten hämatologischen Remission.</p> <p>Hier zeigt sich unter Bosutinib ein numerischer, aber kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber Imatinib (HR 0,64; p=0,1497).</p>	
	<p><b>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</b></p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (major molecular remission (MMR)) war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Nach 60 Monaten lag die MMR, MR<sup>4</sup> und MR<sup>4.5</sup> unter Bosutinib um 9,3%, 10,1% und 10,8% höher als unter Imatinib.</p> <p>Interessanterweise schien der Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib abhängig vom Sokal Risiko-Score zu sein, dahingehend, dass Patienten mit hohem Risiko (Vorteil von Bosutinib gegenüber Imatinib: 18,7%) besser auf Bosutinib ansprechen als Patienten mit niedrigem Risiko (Vorteil: 3,2%).</p> <p>Die Rate der Therapieabbrüche wegen Krankheitsprogression, unzureichendem Ansprechen und Therapieversagen lag im Bosutinib-Arm nach 60 Monaten medianer Therapiedauer bei 10,5% im Vergleich zu 19,9% im Imatinib-Arm.</p>	<p><u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt der Studie BFORE. In diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Rate von Transformationen in eine akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise war in beiden Armen mit 2,4% (Bosutinib) und 2,9% (Imatinib) gleich niedrig.	Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt auch für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.
	<p><b>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</b></p> <p>Für die Erhebung der Lebensqualität wurden die generische Skala EQ-5D VAS und der spezifische Fragebogen FACT-Leu eingesetzt. Beide Instrumente sind geeignet und validiert. Im Vergleich der beiden Studienarme zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.</p>	<p><u>Morbidität</u>  <i>Gesundheitszustand (EQ-5D Visuelle Analogskala)</i>            Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala des EQ-5D erhoben. Für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung um <math>\geq 7</math> bzw. <math>\geq 10</math> Punkte gegenüber dem Ausgangswert sowie um 15% der Skalenspannweite vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden diese Responderanalysen zu den drei Schwellenwerten herangezogen. Die Analysen zeigen für die Zeit bis zur Verschlechterung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Insgesamt ist somit ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib für die Endpunktkategorie Morbidität nicht belegt.</p> <p><u>Lebensqualität</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie über den Functional- Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia (FACT-Leu) erhoben. Dieser ist aus vier generischen Subskalen zum körperlichen Wohlbefinden (PWB), funktionellen Wohlbefinden (FWB), sozialen Wohlbefinden (SWB) und emotionalen Wohlbefinden (EWB) sowie einer leukämiespezifischen Subskala (FACT-Leu) aufgebaut. In der vorliegenden Bewertung wird primär der FACT-Leu Gesamtscore betrachtet. Der pharmazeutische Unternehmer legt Ereigniszeitanalysen auf Basis skalenspezifischer MIDs sowohl für die Subskalen als auch für den FACT-Leu Gesamtscore vor. Zudem legt der pharmazeutische Unternehmer vor dem Hintergrund der in der Literatur für die MID angegebenen Spannen und der gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.0 vorgeschlagenen MID</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>entsprechend 15 % der jeweiligen Skalenspannweite entsprechende weitere Responderanalysen vor. Da die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Quellen als nicht ausreichend erachtet werden, um die Validität der skalenspezifischen MIDs zu begründen, wird für die vorliegende Nutzenbewertung die 15% Skalenspannweite herangezogen.</p> <p>Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß FACT-Leu Gesamtscore zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist somit ein Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib nicht belegt.</p>
	<p><b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Bosutinib mit 73,5% häufiger als unter Imatinib mit 57,0% auf [5]. Häufigste schwere Nebenwirkungen unter Bosutinib waren Anstieg der SGPT (20,9%),</p>	<p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombozytopenie (14,2%), Anstieg der Lipase (13,4), Anstieg der SGOT (10,4%), Diarrhoe (9,0%) und Neutropenie (7,5%).</p> <p>Die unter Imatinib häufig beobachteten muskuloskeletalen Nebenwirkungen und Ödeme wurden unter Bosutinib deutlich seltener beobachtet.</p> <p>Nebenwirkungen unter Bosutinib sind bei Dosisreduktion bzw. nach Absetzen rasch reversibel.</p> <p>25,0% der Bosutinib-Patienten brachen die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse ab, höher als im Imatinib-Arm mit 12,5%.</p> <p>Die BFORE-Studie wurde wesentlich später als die Zulassungsstudien zu Dasatinib und zu Nilotinib gestartet. Hier wurde mit größerer Aufmerksamkeit auf die vorher nicht bekannte Kardiotoxizität von TKI geachtet, sie trat unter Bosutinib nicht gehäuft auf.</p>	<p>sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.</p> <p>Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert.</p>
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Insbesondere die Bewertung verschiedener, auch sehr seltener Nebenwirkungen von Imatinib und Bosutinib ist detailliert. Inhaltlich ist</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Siehe auch Kommentierung von 4.3.2.2</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Bericht unvollständig. Die Auswertung des primären Studienendpunktes der guten molekularen Remission fehlt.</p>	
	<p><b>5. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Die TKI-Therapie bei der chronischen myeloischen Leukämie ist eine der Erfolgsgeschichten der modernen Onkologie. Nach Imatinib sind mit Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib inzwischen 4 weitere TKI in Deutschland zugelassen, davon Imatinib, Dasatinib und Nilotinib für die Erstlinientherapie.</p> <p>Die vorliegenden Daten zeigen, dass Bosutinib eine höhere Rate guter molekularer Remissionen als Imatinib in Standarddosierung erzielt. Die ereignisfreien und die Gesamtüberlebensraten unterscheiden sich nach 5 Jahren nicht signifikant sie liegen in beiden Studienarmen auf einem sehr hohen Niveau.</p> <p>Die aktuellen Themen in der TKI-Therapie bei der CML sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ist eine lebenslange Dauertherapie erforderlich bzw. ist ein Absetzen möglich?</li> </ul>	<p>Gesamtbewertung:          „...Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen einer Behandlung mit Bosutinib und einer Behandlung mit Imatinib. Bei der Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ist zu berücksichtigen, dass die Zahl der Ereignisse in der BFORE-Studie auch bei längerer Nachbeobachtungsdauer in der vorliegenden Bewertung im Vergleich zur früheren Bewertung in beiden Behandlungsarmen gering ist.          In den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lässt sich anhand der vorliegenden Daten jeweils kein Zusatznutzen für Bosutinib feststellen.          In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs</p>



Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gibt es eine Heilung?</li> <li>- Welche Therapie verspricht langfristig die günstigste Nebenwirkungsrate (insbesondere im Hinblick auf irreversible Nebenwirkungen) für Patient*innen, bei denen langfristig ein Absetzen der Therapie nicht möglich ist.</li> </ul> <p>Basis dieser Diskussion sind umfangreiche molekulargenetische Verlaufsuntersuchungen bei Patienten mit CML unter TKI. Sie haben zum einen gezeigt, dass die bisherigen Parameter der hämatologischen und der zytogenetischen Remission nicht ausreichend sind. Entscheidend für einen langfristigen Therapieerfolg ist das Erreichen einer tiefen, molekularen Remission. Die Problematik des vorherigen Standards der zytogenetischen Remission (CCyR) zeigt sich auch in der Entwicklungsgeschichte von Bosutinib. In der vorhergehenden, randomisierten BELA-Studie zum Vergleich von Bosutinib und Imatinib in der Erstlinientherapie war CCyR der primäre Endpunkt. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied, allerdings bei der MMR [9].</p>	<p>(CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde. Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert. In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>TKI-Absetzstudien belegten die Machbarkeit des sicheren Absetzens nach Erreichen einer tiefen molekularen Remission (MR<sub>4,5</sub>). Die frühe MMR ist eine Voraussetzung für die Chance, eine MR<sub>4,5</sub> zu erreichen.</p> <p>In der bislang größten Absetzstudie mit über 700 Patienten, der EURO-SKI-Studie, wurde die Dauer tiefen molekularen Remission als wichtigster prädiktiver Parameter identifiziert [10]. Die Rate tiefer molekularer Remissionen kann durch TKI der zweiten Generation gesteigert und damit ein Absetzen ermöglicht werden [11].</p> <p>Die bisher vorliegenden Daten zu Bosutinib zeigen im Vergleich zu Imatinib eine erhöhte Rate molekularer Remissionen, Voraussetzung für ein Absetzen der TKI-Therapie und langes, rezidivfreies Überleben. Die Wahl der MMR als Studienendpunkt wurde bereits im Zulassungsverfahren für die Erstlinientherapie mit Nilotinib praktiziert [7]. Die Rate der MMR ist prädiktiv für das Gesamtüberleben [10, 11, 12]. Eine frühe MMR ist prädiktiv für eine tiefe molekulare Remission, die ein Absetzen der Therapie ermöglicht.</p> <p>Die tiefe molekulare Remission ist wesentliche Voraussetzung zum Absetzen der Therapie und zeigte unter Bosutinib (insbesondere bei Patienten mit höherem Risikoscore) eine raschere Dynamik (MR<sup>4</sup> und MR<sup>4,5</sup> wurden nach 12 Monaten</p>	<p>Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.“</p>

Stellungnehmer: DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>häufiger unter Bosutinib als unter Imatinib erreicht), waren aber nach 60 Monaten nicht signifikant häufiger.</p> <p>Daten zum direkten Vergleich mit anderen Zweitgenerations-TKI (Dasatinib, Nilotinib) liegen nicht vor.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Hochhaus A et al.: Chronische myeloische Leukämie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juni 2013. <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/cml>
2. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M: Chronic myeloid leukaemia. Lancet 370:342-350, 2007. DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)61165-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61165-9)
3. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S et al.: Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. Leukemia 31:2398-2406, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.253](https://doi.org/10.1038/leu.2017.253)
4. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A et al.: Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. Leukemia 32:1222-1228, 2018. DOI: [10.1038/s41375-018-0055-7](https://doi.org/10.1038/s41375-018-0055-7)
5. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood 122:872-884, 2013. DOI: [10.1182/blood-2013-05-501569](https://doi.org/10.1182/blood-2013-05-501569)
6. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, et al. Final 5-year study results of DASISION: The dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. J Clin Oncol 34:2333-2340, 2016. DOI: [10.1200/JCO.2015.64.8899](https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.8899)
7. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA et al.: Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. Leukemia 35:440-453, 2021. DOI: [10.1038/s41375-020-01111-2](https://doi.org/10.1038/s41375-020-01111-2)
8. Brümmendorf TH, Cortes JE, de Souza CA et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. Br J Haematol 168:69-81, 2015. DOI: [10.1111/bjh.13108](https://doi.org/10.1111/bjh.13108)
9. Brümmendorf TH, Cortes JE, Milojkovic D et al.: Bosutinib (BOS) Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Phase (CP) Chronic Myeloid Leukemia (CML): Final 5-Year Results from the Bfore Trial. Abstract 46, 2020. <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper137393.html>
10. Saussele S, Richter J, Guilhot J et al.: Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. Lancet Oncol 19:747-757, 2018. DOI: [10.1016/S1470-2045\(18\)30192-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30192-X)
11. Hochhaus A, Masszi T, Giles FJ, et al. Treatment-free remission following frontline nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: results from the ENESTfreedom study. Leukemia 31:1525-1531, 2017. DOI: [10.1038/leu.2017.63](https://doi.org/10.1038/leu.2017.63)

12. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 376:917-927, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1609324](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609324)

### 5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	20.09.2021
Stellungnahme zu	Bosutinib/Bosulif®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

#### **Präambel:**

Am 01.09.2021 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Bericht – Nr. 1195 zu Bosutinib gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

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

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des erneuten Bewertungsverfahrens wurde am 01. September 2021 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Bosutinib, als Therapie bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase, veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib vorliegt.</p> <p>Bereits in der Erstbewertung hatte das IQWiG das molekulare und zytogenetische Ansprechen mit der Begründung unklarer Patientenrelevanz nicht in die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Bosutinib einbezogen [1]. In der nun vorliegenden Neubewertung wurde der Endpunkt gutes molekulares Ansprechen (MMR), der nach Einschätzung des pU patientenrelevant ist und auf Basis dessen dieser einen Zusatznutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib ableitet, ohne Begründung gänzlich außer Betracht gelassen. Diesem Vorgehen ist zu widersprechen.</p> <p>Die Diagnose der CML erfolgt in den meisten Fällen als Zufallsbefund im Rahmen von Routineuntersuchungen, da sie in der chronischen Phase bei etwa 50% der Patienten asymptomatisch verläuft bzw. eher milde unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit oder Appetitlosigkeit auftreten [2, 3]. Folglich ist auch das Erreichen der Therapieziele, also die weitgehende Normalisierung des Blutbildes im Sinne einer Remission, in der Regel für den Patienten nicht unmittelbar spürbar. Dennoch ist eine effektive Krankheitskontrolle zur Monitorierung des Progressionsrisikos essentiell für den langfristigen Therapieerfolg.</p>	<p><u>Morbidität</u> <i>Molekulares Ansprechen</i></p> <p>Das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten war der primäre Endpunkt der Studie BFORE. In diesem Endpunkt zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil unter der Therapie mit Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.</p> <p>Der Endpunkt beruht auf der molekulargenetischen Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte im peripheren Blut und basiert somit auf hämatologischen Befunden, die nicht unmittelbar patientenrelevant sind.</p> <p>In der klinischen Praxis stellt das MMR einen relevanten Prognosefaktor und Parameter für die Therapieplanung dar.</p> <p>Eine Validierung des MMR als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben liegt auch für die vorliegende Bewertung nach Fristablauf nicht vor. Der Endpunkt MMR wird weder als ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt noch als ein validierter Surrogatendpunkt bewertet und somit für die vorliegende Bewertung nicht herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Spricht der Patient auf die Therapie an, so ist das Risiko für einen Progress in die akzelerierte und in die meist tödlich verlaufende Blasenkrise vermindert, so dass er mittlerweile mit einer annähernd normalen Lebenserwartung rechnen kann [4, 5]. Das Erreichen des molekularen Ansprechens hat sich demnach zunehmend als prognostischer Marker für das Gesamtüberleben und die Progression in der fortgeschrittenen Phasen der CML etabliert [5-9]. Auch die aktuellen Leitlinien verweisen auf das Ansprechen als den entscheidenden Entscheidungsparameter für Therapieerfolg oder Therapieversagen [2, 6, 10-12]. Die Relevanz des MMR für die weitere Therapieentscheidung wurde zudem von den Fachgesellschaften wiederholt unterstrichen [13, 14]. Das Ausbleiben bzw. der Verlust des Ansprechens stellen eine unbedingte Notwendigkeit eines Therapiewechsels dar mit der Folge eingeschränkter weiterer Therapieoptionen und einem erhöhten Risiko für die Bildung von Resistenzen [15, 16]. Bei gutem Ansprechen kann hingegen sogar ein Absetzen der Therapie erwogen werden, welches ebenfalls unmittelbar patientenrelevant ist [6, 10]. Aufgrund der potentiell therapieleitenden Relevanz wurde die Dauer des MMR auch vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bereits ergänzend dargestellt [17, 18].</p> <p>Zusammenfassend möchte Novartis im Rahmen dieser Stellungnahme daher folgendes festhalten: Die besondere Situation bei der Behandlung der chronisch myeloischen Leukämie, also die fehlende Wahrnehmbarkeit des Therapieerfolgs bei gleichzeitiger Notwendigkeit der engmaschigen Monitorierung zur Krankheitskontrolle verdeutlicht die Bedeutung des Ansprechens als entscheidenden Wirksamkeitsparameter mit unmittelbarer Patientenrelevanz bei der Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren. Dies macht aus Sicht von</p>	



Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Novartis eine Revision der Sichtweise des G-BA und des IQWiG bezüglich der Patientenrelevanz des molekularen Ansprechens unbedingt erforderlich.</p>	
<p>Das IQWiG begründet die Ableitung eines geringen Nutzens mit Nachteilen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Dem ist zu widersprechen.</p> <p>Das IQWiG selbst kommt in seinem Bewertungsbericht zu dem Ergebniss, dass sich für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib in der Gesamtschau positive und negative Effekte in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen zeigen. Auch der G-BA hatte in der Erstbewertung <i>„die unerwünschten Ereignisse vom CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>, insbesondere die Lebertoxizität, zwar als relevant, aber nicht als derart gravierend eingestuft, als dass in der Gesamtbewertung aller Endpunkte die Feststellung eines „geringeren Nutzens“ gerechtfertigt wäre“</i> [19]. Da sich hinsichtlich der Ergebnisse in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen im Vergleich zur Erstbewertung keine relevanten Änderungen ergeben haben, ist demnach auch in der Wiederbewertung eine Herabstufung des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt. Das Ergebnis der IQWiG-Bewertung steht zudem im Widerspruch zum Bericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA), die für Bosutinib gegenüber Imatinib ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis festgestellt hat [20].</p> <p>Zusammenfassend geht Novartis zwar ebenfalls von einem höheren Schaden bei einzelnen Endpunkten durch Bosutinib aus, sieht jedoch eine hierdurch bedingte Herabstufung des Zusatznutzens als nicht gerechtfertigt an.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><b>Gesamtbewertung</b></p> <p>„...In der Gesamtschau der Endpunkte zu Nebenwirkungen liegt in Bezug auf die schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und bezüglich des Endpunkts „Abbruch wegen UE“ jeweils ein statistisch signifikanter Nachteil von Bosutinib vor. Im Detail lassen sich bei Betrachtung der spezifischen UE sowohl Vor- als auch Nachteile von Bosutinib gegenüber Imatinib feststellen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Gesamtschau wird ein Nachteil von Bosutinib gegenüber Imatinib bei den Nebenwirkungen festgestellt. Dieser weist unter Berücksichtigung der klinischen Relevanz jedoch nicht ein Ausmaß auf, das in der Gesamtbewertung aller Endpunkte einen geringeren Nutzen rechtfertigen würde.</p> <p>Diese Beurteilung des G-BA steht auch im Einklang mit der zu Bosutinib vorgenommenen Nutzen-Schaden-Bewertung der Zulassungsbehörde EMA. Diese Bewertung der EMA hat sich auch im Rahmen der jährlich stattfindenden Prüfung infolge der Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ nicht geändert.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	myeloischer Leukämie in der chronischen Phase gegenüber Imatinib nicht belegt ist.“

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

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

## Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 660. Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A18-33, Version 1.0, Stand: 29.08.2018. 2018 [abgerufen am 15.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Bosutinib\\_D-355.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2442/2018-06-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-355.pdf).
2. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51.
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691-709.
4. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, Pfirrmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-406.
5. Sasaki K, Strom SS, O'Brien S, Jabbour E, Ravandi F, Konopleva M, et al. Relative survival in patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia in the tyrosine-kinase inhibitor era: analysis of patient data from six prospective clinical trials. *Lancet Haematol*. 2015;2(5):e186-93.
6. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84.
7. Castagnetti F, Gugliotta G, Breccia M, Stagno F, Iurlo A, Albano F, et al. Long-term outcome of chronic myeloid leukemia patients treated frontline with imatinib. *Leukemia*. 2015;29(9):1823-31.
8. Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV. *J Clin Oncol*. 2014;32(5):415-23.
9. Falchi L, Kantarjian HM, Wang X, Verma D, Quintas-Cardama A, O'Brien S, et al. Significance of deeper molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2013;88(12):1024-9.
10. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Chronische Myeloische Leukämie (CML). 2018 [abgerufen am 07.09.2021]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@pdf-latest?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>.
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Chronic Myeloid Leukemia. Version 1.2022 - August 19, 2021. 2021 [abgerufen am 07.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cml.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf).

12. Hochhaus A, Breccia M, Saglio G, Garcia-Gutierrez V, Rea D, Janssen J, et al. Expert opinion-management of chronic myeloid leukemia after resistance to second-generation tyrosine kinase inhibitors. *Leukemia*. 2020;34(6):1495-502.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. hier: Wirkstoff Bosutinib. Sitzung am 9. Oktober 2018 - Stenografisches Wortprotokoll. 2018 [abgerufen am 07.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-367/2018-06-01\\_Wortprotokoll\\_Bosutinib\\_D-355.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-367/2018-06-01_Wortprotokoll_Bosutinib_D-355.pdf).
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V. hier: Wirkstoff Ponatinib D-550 + D-554. Videokonferenz am 5. Oktober 2020 - Stenografisches Wortprotokoll. 2020 [abgerufen am 07.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-556/2020-10-05\\_Wortprotokoll\\_Ponatinib\\_D-554.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-556/2020-10-05_Wortprotokoll_Ponatinib_D-554.pdf).
15. Soverini S, Gnani A, Colarossi S, Castagnetti F, Abruzzese E, Paolini S, et al. Philadelphia-positive patients who already harbor imatinib-resistant Bcr-Abl kinase domain mutations have a higher likelihood of developing additional mutations associated with resistance to second- or third-line tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2009;114(10):2168-71.
16. Shah NP, Skaggs BJ, Branford S, Hughes TP, Nicoll JM, Paquette RL, et al. Sequential ABL kinase inhibitor therapy selects for compound drug-resistant BCR-ABL mutations with altered oncogenic potency. *J Clin Invest*. 2007;117(9):2562-9.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). 2018 [abgerufen am 07.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3570/2018-11-22\\_AM-RL-XII\\_Bosutinib\\_D-355.\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3570/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355._BAnz.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Ponatinib (Neubewertung nach Fristablauf: Chronische myeloische Leukämie). Beschluss vom: 20. November 2020. BAnz AT 18.01.2021 B5. 2020 [abgerufen am 07.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-555/2020-11-20\\_Geltende-Fassung\\_Ponatinib\\_D-550.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-555/2020-11-20_Geltende-Fassung_Ponatinib_D-550.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). 2018 [abgerufen am 07.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22\\_AM-RL-XII\\_Bosutinib\\_D-355\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf).
20. European Medicines Agency (EMA). Bosulif (bosutinib). An overview of Bosulif and why it is authorised in the EU. EMA/178678/2018. EMEA/H/C/002373. 2018 [abgerufen am 15.09.2021]. Abrufbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bosulif-epar-medicine-overview\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/bosulif-epar-medicine-overview_en.pdf).

#### 5.4 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.9.2021
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. September 2021 eine Nutzenbewertung des IQWiG zu Bosutinib (Bosulif) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Bosutinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase. In der ersten Bewertung des Anwendungsgebiets sah der G-BA einen Zusatznutzen als nicht belegt an.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner neuen Bewertung einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen. Die Einstufung ergibt sich aus einer Abwägung der positiven und negativen Effekte bei Nebenwirkungen. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen unter Berücksichtigung von weiteren Therapievorteilen insb. beim Ansprechen, die jedoch vom IQWiG nicht gewürdigt wurden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG während der Corona-Pandemie / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fair-ness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses <b>temporäre Vorgehen</b> zwischen-zeitlich mit den „<b>Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie</b>“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen <b>keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen</b>. Dennoch ist das IQWiG <b>bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben</b>. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der <b>Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung</b>, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit <b>nicht gerechtfertigt</b>. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall</p>	



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p> <p>Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.</p>	
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Empfehlung des IQWiG zum Zusatznutzen widerspricht AM-NutzenV</b></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die der Nutzenbewertung zugrunde gelegte zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht dem Komparator der maßgeblichen Zulassungsstudie. In einer solchen Konstellation widerspricht jedoch die Feststellung des IQWiG zum Ausmaß des Zusatznutzens (Hinweis auf einen geringeren Nutzen) der Vorgabe in § 7 Abs. 2 Satz 6 AM-NutzenV, wonach die Nutzenbewertung den Feststellungen der Zulassungsbehörde über Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht widersprechen darf. Die Aussage eines gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehenden geringeren Nutzens beinhaltet somit als solche einen Verstoß gegen diese Bindungswirkung, weil sie sich auf die Relation in der Bewertung des neuen Arzneimittels im Vergleich zum Komparator in der Zulassungsentscheidung bezieht. Ergänzend ist die klärende Begründung zum §5 Abs. 7 der AMNutzenV aufzuführen, wonach es heißt: „Ist der Komparator der Zulassungsstudie identisch mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ist durch die Zulassung sichergestellt, dass das zu bewertende Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht unterlegen ist.“</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

**Literatur:**

**D. Anlagen**

**1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung**

# Mündliche Anhörung



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

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

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2021

von 12:00 Uhr bis 13:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Herzberg

Herr Kullack

Herr Dr. Schefe

Frau Schmitter

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

Herr Dr. Dreiseidler

Frau Dr. Meyer

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

Herr Prof. Dr. Hochhaus

Frau Prof. Dr. Sauße

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Beides trifft auf Bosutinib zu und ist in der BFORE-Studie nachgewiesen worden. Wir sehen deshalb als pharmazeutischer Unternehmer einen Zusatznutzen für den Wirkstoff Bosutinib bei der Erstlinientherapie der CML. – Vielen Dank. Damit übergebe ich zurück an Frau Schmitter.

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

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

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

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

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

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

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

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



Der kritische Punkt für uns ist bei dem sehr heterogenen Patientenkollektiv, zum Teil auch mit älteren Patienten, dass wir neben Imatinib auch noch Dasatinib und Nilotinib haben. Alle diese TKI haben ein Risiko für kardiale Komplikationen. Ich sage das mal ganz konkret: Ich habe aus der Kinderklinik gerade einen 18-jährigen Patienten übernommen, der mit 15 Jahren schon eine CML hatte und der darunter heftigste Herzrhythmusstörungen entwickelt hat. Das ist nicht nur für ältere Patienten so, und das tritt bei Bosutinib offensichtlich bei ihm nicht auf. Das heißt jetzt nicht, dass Bosutinib insgesamt das für viele bessere Medikament ist. Vielmehr wählen wir bei Patienten, von denen wir schon wissen, dass sie zusätzliche Morbiditäten haben, bestimmte Präparate aus, und so würden wir die Nebenwirkungen gerne gewichten. Das Einzelfallbeispiel ist dabei nur eine Erklärung dessen, was ich gerade sagen wollte.

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

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

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

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

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

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

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

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

auftreten. Das wird auf alle Fälle aus dem unterschiedlichen Wirkungsspektrum so interpretiert.

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

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

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

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

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

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

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

Zu Ihrer Frage bezüglich der Nebenwirkungen. Herr Professor Hecken fragte vorhin nach unserer klinischen Erfahrung. Die klinische Erfahrung ist etwas anderes als dieses doch etwas rigide Studienprotokoll. Im Studienprotokoll ist bei schweren unerwünschten Ereignissen ein Absetzen des Medikaments und ein Wiederansetzen vorgesehen. Das war also nicht freie Entscheidung des Studienteilnehmers, sondern im Protokoll klar vorgegeben. In der klinischen Praxis machen wir das anders. Das heißt, so wie vorhin erklärt, adjustieren wir die Dosis nach dem Nebenwirkungsgrad, insbesondere nach der Diarrhö und nach den Transaminasen, und erreichen damit eine viel bessere Verträglichkeit, auch bessere Lebensqualität, als bei diesem raschen An- und Absetzen, was sich rein deskriptiv zahlenmäßig natürlich so widerspiegelt, wie Sie es eben wiedergegeben haben.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deshalb ist es wichtig, diese Surrogatparameter, über die wir bei der letzten Sitzung auch ausführlich gesprochen haben, zu betrachten, und die MMR ist tatsächlich ein Prädiktor für das Überleben. Sie wurde in der sogenannten IRIS-Studie definiert, als Novartis Imatinib mit Interferon verglichen. Hier wurde ja dieser Terminus MMR überhaupt geboren, weil er anzeigt, dass die Patienten, die nach 18 Monaten eine MMR erreicht haben, ein deutlich besseres Überleben haben als die anderen. Das ist also tatsächlich überlebensrelevant. Das waren

damals nach 18 Monaten in MMR 100 Prozent CML-spezifisches Überleben nach zehn Jahren. Kürzlich wurde im *New England Journal* publiziert, dass es bei den Patienten, die die MMR nicht erreicht hatten, 90,5 Prozent 10-Jahres-Überleben war. Das, was wir damals annahmen, dass die MMR tatsächlich von dieser zentralen Bedeutung ist, hat sich sehr klar in den zehn Jahren Beobachtung der IRIS-Studie bewiesen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank.

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die Anhörung von vor drei Jahren ist gerade schon mehrfach erwähnt worden. Damals haben wir natürlich auch intensiv über die MMR diskutiert. Auch zu den Eigenschaften als Surrogatendpunkte hatten wir schon darüber diskutiert – auch mit Ihnen, Herr Hochhaus –, welche Daten eigentlich benötigt werden, um ein Surrogat zu validieren, nämlich dass es darum geht, Effekte zu korrelieren. Das heißt, man braucht eigentlich mehrere Studien. Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, sind das Update-Daten aus der IRIS-Studie aus dem Imatinibarm, die Sie gerade zitiert haben, wo es darum geht, dass MMR tatsächlich das Prädiktiv für längeres Gesamtüberleben ist, was dann aber keine Korrelation eines Effektes wäre, wenn ich das richtig verstehe. Die Frage, die ich mir stelle: Gibt es mittlerweile solche Untersuchungen, die zumindest versuchen, in der CML Effekte von Wirkstoffen, bezogen auf MMR und Gesamtüberleben, zu korrelieren? Vielleicht könnte das jemand beantworten.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

Patienten eben die MR4 halten konnten. Das ist ein wichtiger Baustein, um auch dieses Kriterium, das Absetzen bei Patienten, überhaupt in Erwägung zu ziehen.

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

**Frau Prof. Dr. Saußebe (DGHO):** Ich würde auf Herrn Göbels Frage bezüglich der Ansprechrate am Anfang und der Wahrscheinlichkeit, später abzusetzen, eingehen. Da gibt es allerdings retrospektiv erhobene Daten, die zeigen, dass Patienten, die am Anfang sehr schnell abgefallen sind, eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, später eine TFR zu erreichen; sie sind bisher aus Australien kreierte worden. Es gibt Daten, die dafür sprechen. Leider konnten wir es bisher aus den Daten nicht reproduzieren, weil die molekularen Daten aus den bisherigen Absetzstudien einfach nicht hergegeben haben, dass wir diese Berechnung auch machen können. Deshalb gibt es das nicht. Leider muss man sagen, dass wir keine prospektiven Daten dazu haben; aber die werden kommen.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Herr Göbel:** Gut, dann versuche ich mich noch mal kurz zu fassen. Wir hatten ja bei der 2018er-Diskussion schon lange über den Surrogatparameter MMR respektive MR4, MR4.5 diskutiert. Es gab immer wieder das Hin und Her, dass es nicht bewiesen wurde. Das ist auch von Herrn Vervölgyi heute schon angesprochen worden. Nun habe ich aber herausgehört, dass wir nicht nur die von Herrn Hochhaus angesprochene IRIS-Update-Thematik mit den 100 vs. 90,5 Prozent Overall Survival haben, sondern auch die von Frau Saußele angesprochene

Auswertung aus der CML-Studiengruppe. Damit müssten wir doch langsam mal soweit sein. Ich bin selber als Teilnehmer der IRIS-Studie mit der MMR groß geworden. Ich kann berichten, dass das fast alle Patienten für sich als relevant erachten. Mich würde von den Expertinnen und Experten interessieren: Welche Schlussfolgerung ziehen Sie aus diesen ganzen Ergebnissen, und welche Informationen braucht es Ihrer Meinung nach noch, um validieren zu können, dass MMR respektive MR4 und höher eine relevante Aussagekraft weit über den Surrogatparameter hinaus hat? – Danke.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ich würde sagen, es wäre schlimm und ein massiver ethischer Fehler in solch einer Studie, wenn man zum 60-Monats-Zeitpunkt diesen Unterschied der MMR noch hätte. Dann hätte man nämlich im Management der Patienten etwas falsch gemacht, weil wir ja die MMR-Raten

verbessern wollen und insofern diejenigen, die es nicht erreicht haben, umsetzen. Damit sind sie natürlich nicht mehr im Endpunkt kumulative MMR enthalten, weil sie ja vorher umgesetzt wurden.

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

**Herr Blindzellner:** Ich habe eine Nachfrage dazu an den pU. Aber in den MMR – ich beziehe mich jetzt auf die MMR-Raten, Monat 60, Seite 118, Modul 4 – sind ja Patienten, die die Therapie mit Imatinib im Vergleichsarm abgebrochen haben. Sie gehen ja nicht als Ereignis ein, auch wenn sie später unter Dasatinib, Nilotinib oder Bosutinib in der Zweitlinie dann doch eine MMR erreichen sollten, sondern sie werden ja als Nichtereignis gewertet. Oder gehe ich da falsch in der Annahme?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Frau Holtkamp:** Ja, danke.

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

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

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

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

Schluss der Anhörung: 13:17 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen  
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der  
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2020-B-360 Bosutinib**

Stand: Januar 2021

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

### Bosutinib

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

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<b>Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Bosutinib: Beschluss vom 22.11.2018; befristet bis 1.6.2021</li></ul> <b>Weitere Beschlüsse:</b> Nicht zutreffend
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib L01XE14 Bosulif®	zugelassenes Anwendungsgebiet: Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase.
<b>Chemotherapien:</b>	
Hydroxycarbamid L01XX05 (Litalir®, generisch)	Behandlung von Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit.
<b>Proteinkinase-Inhibitoren:</b>	
Dasatinib L01XE06 (Sprycel®)	SPRYCEL ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.</li> <li>• CML in der chronischen oder akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise mit Resistenz oder Intoleranz gegenüber einer vorherigen Behandlung einschließlich Imatinibmesilat.</li> </ul>
Imatinib L01XE01 (Glivec®, generisch)	Glivec ist angezeigt zur Behandlung von <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarkstransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird.</li> <li>• Erwachsenen und Kindern mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise.</li> </ul>
Nilotinib L01XE08 (Tasigna®)	Tasigna ist angezeigt für die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom positiver chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.
<b>Immunmodulatoren:</b>	
Interferon alfa-2a L03AB04 (Roferon®-A)	Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Philadelphia-Chromosom-positive, chronisch-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die eine HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarkstransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich</li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

erscheint, stellt die Therapie mit Roferon-A keine Alternative dar. Es ist noch unbekannt, ob eine Behandlung mit Roferon-A als Therapie mit kurativem Potential für diese Indikation angesehen werden kann.

Interferon alfa-2b  
L03AB05  
(IntronA®)

### Chronische myeloische Leukämie:

#### *Monotherapie*

Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-translokations-positiver, chronischer myeloischer Leukämie. Klinische Erfahrungen zeigen, dass bei der Mehrheit der behandelten Patienten ein hämatologisches und zytogenetisches Ansprechen in verschieden starkem Ausmaß erreicht werden kann. Ein zytogenetisches Ansprechen von starkem Ausmaß ist definiert durch < 34 % Ph+ Leukämie-Zellen im Knochenmark, während ein schwaches Ansprechen definiert ist durch  $\geq 3,4$  %, jedoch < 90 % Ph+ Zellen im Knochenmark.

#### *Kombinationstherapie*

Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrates (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	2
1 Indikation .....	3
2 Systematische Recherche.....	3
3 Ergebnisse.....	4
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte .....	4
3.2 Cochrane Reviews .....	4
3.3 Systematische Reviews.....	4
3.4 Leitlinien.....	22
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie .....	25
Referenzen .....	27

## Abkürzungsverzeichnis

2GTKI	second generation tyrosine kinase inhibitors
AP	accelerated phase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCyR	complete cytogenetic response
CML	chronische myeloischer Leukämie
CP	chronischen Phase
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MMR	major molecular response
NG	new-generation
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	tyrosine kinase inhibitors
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

## **1 Indikation**

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

## **2 Systematische Recherche**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 04.12.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 232 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

---

#### **G-BA, 2018 [1].**

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. November 2018 - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie)

#### **Neues Anwendungsgebiet**

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

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib

#### **Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

### 3.2 Cochrane Reviews

keine

### 3.3 Systematische Reviews

---

#### **Tang L et al., 2019 [6].**

Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: an update network meta-analysis

#### **Fragestellung**

To assess the efficacy and tolerability of all reported front-line treatments for patients with newly diagnosed CML, a multiple-treatments meta-analysis was performed, which accounted for both direct and indirect comparisons among those treatments.

#### **Methodik**

##### Population:

- newly diagnosed, previously untreated (except for treatment with hydroxyurea or anagrelide) CP-CML patients;

##### Intervention/Komparator

front-line treatments:

- TKI: imatinib, nilotinib, bosutinib, dasatinib, radotinib, ponatinib,



- interferon,
- cytarabine,
- chemotherapy

#### Endpunkte:

- major molecular response (MMR) and complete cytogenetic response (CCyR) within 12 months
- percentage of progression to accelerated phase (AP),
- serious adverse effects (AEs in 3 or 4 grade), overall discontinuation and discontinuation for drug-related AEs.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Systematische Recherche in MEDLINE, EMBASE, Cochrane library databases und ClinicalTrials.gov ; keine Angaben zum Suchzeitraum

#### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

### Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 21 RCTs

#### Charakteristika der Studien:

**Table 1** Summary characteristics for the 21 eligible RCTs (10,187 patients)

Study Year	Journal Ref	Trial Number	Study Design	Treatment	Patients (N)	Male (%)	Age (yr)	Risk Group (%)					
								Sokal risk			Hasford risk		
								low	mid	high	low	mid	high
O'Brien (1) 2003	N Engl J Med [21–23]	NCT 00006343	Phase III, randomized, open-label, multicenter (IRIS)	Imatinib 400 mg qd	553	56.0	50(18–70)	53	29	18	46	44	10
				IFN- $\alpha$ + Ara-C	553	61.0	51(18–70)	47	30	22	45	45	10
Cortes (1) 2009	J Clin Oncol [24]	NCT 00124748	Phase III, randomized, multicenter	Imatinib 800 mg qd	319	57.4	48(18–75)	42.3	34.8	23.0	/	/	/
				Imatinib 400 mg qd	157	53.5	45(18–75)	39.5	33.8	27.0	/	/	/
Baccarani 2009	Blood [25]	NCT 00514488	Randomized, multicenter	Imatinib 800 mg qd	108	55.0	51(18–84)	/	/	/	/	/	/
				Imatinib 400 mg qd	108	57.0	51(18–81)	/	/	/	/	/	/
Preudhomme 2010	N Engl J Med [26]	NCT 00219739	Phase III, randomized (SPIRIT)	Imatinib 400 mg qd	159	69.0	50	38	38	24	/	/	/
				Imatinib 600 mg qd	160	56.0	51	37	38	28	/	/	/
				Imatinib 400 mg qd + Ara-C	158	58.0	55	37	41	23	/	/	/
Saglio 2010	N Engl J Med [27–30]	NCT 00471497	Phase III, randomized, open-label, multinational, multicenter (ENESTnd)	Imatinib 400 mg qd + IFN- $\alpha$	160	65.0	51	36	40	24	/	/	/
				Nilotinib 300 mg bid	282	56.0	47(18–85)	37	36	28	/	/	/
				Nilotinib 400 mg bid	281	62.0	47(18–81)	37	36	28	/	/	/
Kantarjian 2010	N Engl J Med [31–35]	NCT 00481247	Phase III, randomized, multicenter (DASISION)	Imatinib 400 mg qd	283	56.0	46(18–80)	37	36	28	/	/	/
				Dasatinib 100 mg qd	259	56.0	46(18–84)	/	/	/	33	48	19
Petzer 2010	Haematologica [36]	NCT 00327262	Randomized, multinational, multicenter (STAHIT)	Imatinib 400 mg qd	260	63.0	49(18–78)	/	/	/	33	47	19
				Imatinib 800 mg qd	113	46.5	46(18–76)	/	/	/	/	/	/
Cortes (2) 2011	Blood [37–39]	NCT 00574873	Randomized, multinational, multicenter (BELA)	Imatinib 400 mg qd	113	42.5	46(20–68)	/	/	/	/	/	/
				Bosutinib 500 mg qd	250	60.0	48(19–91)	35	47	18	/	/	/
Hehlmann (1) 2011	J Clin Oncol [40]	/	Randomized, multinational, multicenter	Imatinib 400 mg qd	252	54.0	47(18–89)	35	47	18	/	/	/
				Imatinib 800 mg qd	338	59.0	52(18–86)	/	/	/	/	/	/
				Imatinib 400 mg qd + IFN- $\alpha$	325	60.0	64(16–88)	/	/	/	/	/	/
Radich 2012	Blood [41]	NCT 00070499	Phase III, randomized, multinational, multicenter	Imatinib 400 mg qd + IFN- $\alpha$	351	61.0	54(16–83)	/	/	/	/	/	/
				Dasatinib 100 mg qd	123	60.0	47(18–90)	/	/	/	36	33	32
Thielen 2013	Ann Hematol [42]	NTR674	Phase III, randomized, multicenter	Imatinib 400 mg qd	123	59.0	50(19–89)	/	/	/	36	37	28
				Imatinib 400 mg qd + Ara-C	54	NA	45(23–65)	37	39	20	/	/	/
Hughes 2014	Blood [43]	NCT 00760877	Phase III, randomized, open-label, multicenter (ENESTcmr)	Nilotinib 400 mg bid	104	68.3	46(23–82)	/	/	/	/	/	/
				Imatinib 400 mg qd	103	63.1	52(19–76)	/	/	/	/	/	/
O'Brien (2) 2014	Blood [44, 45]	/	Phase III, randomized, multinational, multicenter (SPIRIT2)	Imatinib 100 mg qd	407	61.0	53(18–89)	/	/	/	/	/	/
				Imatinib 400 mg qd	407	60.0	53(18–87)	/	/	/	/	/	/
Deininger 2014	Br J Hematol [46]	NCT	Phase II, randomized	Imatinib 800 mg qd	73	64.0	52(19–82)	/	/	/	21	30	49



- statistical heterogeneity was moderate, although 95% CIs were wide for several comparisons, which portrayed the small number of studies available for the pairwise comparison.
- Substantial heterogeneity was observed when comparing imatinib 400mg QD with nilotinib 400 mg BID ( $I^2 = 75.7%$ ) for MMR or imatinib 40 mg QD + Ara-C ( $I^2 = 87.3%$ ) for CCyR.
- there was no evidence showing heterogeneity in other pooled results of the direct comparisons for the six outcomes.

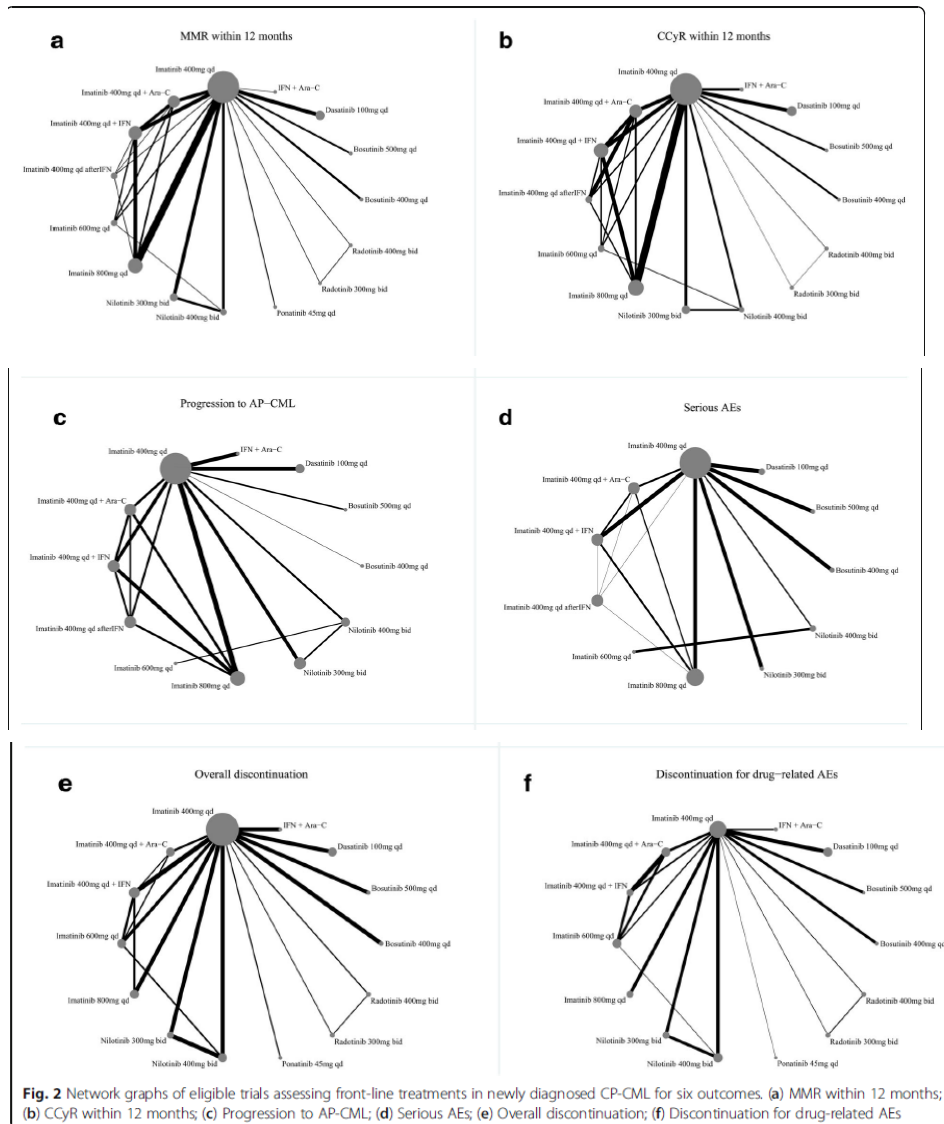
Tab. Efficacy and tolerability of all treatments according to pairwise estimates

Treatment	Studies (N)	Patients (N)	Efficacy OR (95% CI)			Tolerability OR (95% CI)		
			MMR within 12 months	CCyR within 12 months	Progression to AP	Overall discontinuation	Discontinuation for drug-related AEs	Serious AEs
<b>vs Imatinib 400mg QD</b>								
IFN- $\alpha$ + Ara-C	1	1106	0.00(0.00, 0.03)	0.03(0.02, 0.05)	2.00(1.32, 3.02)	3.30(2.42, 4.51)	3.13(1.56, 6.26)	-
Imatinib 600mg QD	1	319	1.57(1.01, 2.45)	1.35(0.86, 2.12)	-	1.08(0.68, 1.70)	1.77(0.79, 4.00)	-
Imatinib 800mg QD	6	2546	1.82(1.39, 2.38)	1.60(1.21, 2.12)	0.97(0.54, 1.73)	1.00(0.41, 2.46)	2.83(1.49, 5.36)	1.24(0.18, 8.38)
Imatinib 400mg QD + Ara-C	3	984	0.93(0.58, 1.50)	1.14(0.49, 2.69)	1.13(0.58, 1.73)	5.95(0.33, 106.31)	3.95(0.50, 31.26)	0.39(0.19, 0.78)
Imatinib 400mg QD + IFN- $\alpha$	3	1805	1.44(1.06, 1.97)	1.07(0.89, 1.30)	1.36(0.59, 3.12)	2.61(0.22, 31.61)	22.94(11.23, 46.87)	0.40(0.25, 0.65)
Imatinib 400mg QD after IFN- $\alpha$	1	528	0.20(0.11, 0.36)	0.17(0.11, 0.26)	0.81(0.40, 1.65)	-	-	0.12(0.01, 0.92)
Nilotinib 300mg BID	2	832	1.24(1.084, 1.429)	1.16(1.07, 1.26)	0.48(0.23, 0.99)	0.92(0.59, 1.45)	0.96(0.57, 1.63)	1.45(0.88, 2.40)
Nilotinib 400mg BID	2	769	1.68(0.56, 5.07)	1.90(1.31, 2.76)	1.30(0.53, 3.22)	1.64(0.53, 5.15)	2.01(0.61, 6.65)	1.27(0.98, 1.63)
Dasatinib 100mg QD	4	1625	1.44(1.29, 1.60)	1.34(1.25, 1.44)	0.78(0.49, 1.24)	0.74(0.58, 0.96)	1.48(1.11, 1.98)	1.54(1.02, 2.31)
Bosutinib 400mg QD	1	502	1.51(1.07, 2.14)	1.75(1.20, 2.57)	0.25(0.03, 2.23)	0.77(0.52, 1.14)	1.55(0.89, 2.71)	1.74(1.24, 2.45)
Bosutinib 500mg QD	1	536	1.90(1.30, 2.76)	1.11(0.76, 1.61)	2.71(0.95, 7.72)	1.60(1.06, 2.42)	4.11(2.34, 7.19)	1.92(1.35, 2.75)
Radotinib 300mg BID	1	160	2.56(1.34, 4.91)	3.15(1.24, 8.00)	-	0.64(0.27, 1.52)	0.14(0.01, 2.81)	-
Radotinib 400mg BID	1	162	2.00(1.05, 3.81)	1.35(0.63, 2.89)	-	1.75(0.83, 3.66)	2.08(0.50, 8.62)	-
Ponatinib 45mg QD	1	307	6.48(3.89, 10.82)	-	-	2.35(1.11, 4.98)	7.50(1.67, 33.60)	-
<b>vs Imatinib 600mg QD</b>								
Nilotinib 400mg BID	1	191	3.06(1.59, 5.88)	2.86(1.59, 5.16)	1.79(0.51, 6.33)	0.48(0.25, 0.91)	0.09(0.14, 1.66)	1.37(0.75, 2.49)
Imatinib 400mg QD + Ara-C	1	318	0.90(0.58, 1.40)	1.27(0.79, 2.04)	-	23.50(11.76, 46.96)	0.74(0.09, 0.29)	-
<b>vs Imatinib 800mg QD</b>								
Imatinib 400mg QD + IFN- $\alpha$	1	320	1.39(0.89, 2.15)	1.06(0.67, 1.68)	-	8.66(5.13, 14.64)	1.54(0.04, 0.14)	-
<b>vs Imatinib 400mg QD + Ara-C</b>								
Imatinib 400mg QD + Ara-C	1	578	0.34(0.23, 0.50)	0.34(0.23, 0.49)	1.21(0.54, 2.71)	-	-	2.30(0.97, 5.43)
Imatinib 400 mg QD + IFN- $\alpha$	2	1188	0.52(0.38, 0.70)	0.59(0.48, 0.74)	0.72(0.36, 1.43)	0.76(0.45, 1.31)	-	2.37(1.19, 4.72)
Imatinib 400 mg QD after IFN- $\alpha$	1	548	0.09(0.05, 0.16)	0.10(0.06, 0.16)	1.16(0.48, 2.80)	-	-	0.27(0.03, 2.08)
<b>vs Imatinib 400mg QD + IFN-<math>\alpha</math></b>								
Imatinib 400mg QD + IFN- $\alpha$	1	588	1.78(1.21, 2.64)	1.82(1.25, 2.64)	0.60(0.26, 1.40)	0.37(0.18, 0.77)	1.54(0.31, 0.75)	1.03(0.49, 2.17)
Imatinib 400mg QD after IFN- $\alpha$	1	286	0.27(0.14, 0.52)	0.30(0.18, 0.49)	0.96(0.35, 2.65)	-	-	0.12(0.01, 0.92)
<b>vs Imatinib 400mg QD after IFN-<math>\alpha</math></b>								
Imatinib 400mg QD after IFN- $\alpha$	1	558	0.15(0.08, 0.27)	1.00(0.57, 1.75)	1.60(0.64, 4.02)	-	-	0.11(0.02, 0.84)
<b>vs Nilotinib 300mg BID</b>								
Nilotinib 400mg BID	1	563	0.85(0.61, 1.18)	0.88(0.58, 1.31)	0.59(0.21, 1.66)	1.22(0.83, 1.81)	1.40(0.82, 2.40)	-
<b>vs Radotinib 300mg BID</b>								
Radotinib 400mg BID	1	160	0.78(0.42, 1.45)	0.43(0.16, 1.11)	-	2.74(1.20, 6.22)	0.25(0.22, 0.73)	-

("-" means "cannot be estimated for lack of primary data")

## NMA

## Netzwerkgeometrie



## Transitivity and consistency assessment

- As there were no observed significant clinical differences in distribution of effect modifiers between trials comparing different sets of interventions, we considered that the transitivity assumption was almost met .
- All closed loops (networks of 3 comparisons that arise when collating studies involving different selections of competing treatments) were consistent, since the 95% CIs of inconsistency factors (IF, the difference between the direct and indirect estimate for one of the comparisons in a particular loop) included zero.
- Furthermore, inconsistency test by the node-splitting method indicated that there was no significant inconsistency between direct and indirect evidence for nearly all P values were higher than 0.05.
- Analysis of inconsistency indicated that there was inconsistency in the loop for “CCyR” (“imatinib 400 mg QD + Ara-C” - “imatinib 800 mg QD”), another loop for “discontinuation for drug-related AEs” (“imatinib 400 mg QD + Ara-C” - “imatinib 600 mg QD”) and none for other four outcomes.
- Furtherly, we identified slight gender and sex difference across comparisons in these 2 loops, which may account for the inconsistency.

## Network estimation and cumulative ranking

**Table 2** Efficacy and tolerability of all treatments for CP-CML according to Bayesian network meta-analysis

Imatinib 400mg qd	1.05 (0.65, 1.67)	1.96 (1.49, 2.48)	0.00 (0.00, 0.02)	0.83 (0.56, 1.19)	1.25 (0.91, 1.72)	3.24 (2.10, 4.95)	2.95 (1.95, 4.47)	2.06 (1.51, 2.97)	2.59 (1.16, 5.75)	2.01 (0.92, 4.49)	1.51 (0.85, 2.73)	1.88 (1.03, 3.47)	6.67 (3.30, 13.29)	0.18 (0.09, 0.37)
1.04 (0.37, 3.25)	Imatinib 600mg qd	1.87 (1.10, 3.12)	0.00 (0.00, 0.02)	0.79 (0.47, 1.32)	1.19 (0.72, 2.00)	3.08 (1.67, 5.74)	2.81 (1.66, 4.92)	1.98 (1.14, 3.63)	2.44 (0.99, 6.35)	1.91 (0.78, 4.91)	1.44 (0.70, 3.14)	1.80 (0.85, 3.92)	6.23 (2.76, 14.84)	0.18 (0.07, 0.40)
2.32 (1.00, 5.25)	2.23 (0.57, 8.59)	Imatinib 800mg qd	0.00 (0.00, 0.01)	0.42 (0.28, 0.63)	0.64 (0.47, 0.92)	1.66 (1.01, 2.77)	1.50 (0.94, 2.50)	1.05 (0.72, 1.69)	1.32 (0.58, 3.11)	1.02 (0.46, 2.43)	0.77 (0.42, 1.51)	0.96 (0.51, 1.50)	3.38 (1.63, 7.13)	0.09 (0.04, 0.19)
3.25 (0.85, 12.64)	3.13 (0.56, 16.64)	1.41 (0.29, 7.02)	IFN + Ara-C	249.74 (40.67, 3429.57)	380.31 (62.20, 5265.31)	981.73 (156.86, 13641.65)	896.95 (143.78, 12260.57)	632.83 (103.57, 8822.02)	793.41 (106.17, 12296.72)	613.89 (84.50, 9426.49)	466.09 (70.27, 6540.84)	578.18 (87.08, 8398.08)	2007.28 (294.80, 30945.78)	55.26 (7.89, 795.17)
4.94 (1.68, 12.42)	4.82 (1.27, 13.22)	2.14 (0.55, 7.18)	1.53 (0.26, 7.09)	Imatinib 400mg qd + Ara-C	1.51 (1.03, 2.30)	3.90 (2.25, 6.94)	3.56 (2.09, 6.24)	2.51 (1.54, 4.32)	3.10 (1.31, 7.75)	2.43 (1.02, 5.94)	1.83 (0.93, 3.72)	2.28 (1.16, 4.72)	7.98 (3.67, 17.70)	0.22 (0.10, 0.47)
14.05 (4.15, 45.81)	13.59 (3.64, 45.20)	6.09 (1.37, 25.05)	4.34 (0.70, 25.58)	2.80 (0.96, 10.34)	Imatinib 400mg qd + IFN	2.58 (1.51, 4.35)	2.34 (1.41, 3.87)	1.65 (1.06, 2.65)	2.03 (0.69, 3.77)	1.60 (0.62, 2.36)	1.21 (0.62, 2.36)	1.50 (0.77, 2.99)	5.23 (2.46, 11.34)	0.14 (0.07, 0.29)
1.28 (0.49, 3.88)	1.23 (0.31, 5.34)	0.55 (0.16, 2.27)	0.39 (0.08, 2.36)	0.26 (0.07, 1.27)	0.09 (0.02, 0.50)	Nilotinib 300mg bid	0.91 (0.57, 1.50)	0.64 (0.38, 1.14)	0.79 (0.33, 1.99)	0.62 (0.26, 1.55)	0.47 (0.23, 0.98)	0.58 (0.28, 1.25)	2.03 (0.91, 4.69)	0.06 (0.02, 0.13)
2.01 (0.94, 5.50)	1.94 (0.65, 6.77)	0.85 (0.29, 3.17)	0.52 (0.14, 3.32)	0.40 (0.14, 1.75)	0.14 (0.04, 0.66)	1.55 (0.54, 4.89)	Nilotinib 400mg bid	0.70 (0.42, 1.21)	0.89 (0.36, 2.15)	0.68 (0.28, 1.68)	0.51 (0.25, 1.06)	0.64 (0.31, 1.33)	2.26 (1.01, 4.98)	0.06 (0.03, 0.14)
1.42 (0.71, 2.81)	1.36 (0.35, 4.64)	0.61 (0.21, 1.77)	0.43 (0.09, 1.95)	0.29 (0.09, 1.07)	0.10 (0.02, 0.41)	1.11 (0.29, 3.55)	0.71 (0.20, 1.90)	Dasatinib 100mg qd	1.25 (0.87, 4.91)	0.97 (0.40, 2.25)	0.74 (0.36, 1.42)	0.91 (0.45, 1.78)	3.22 (1.45, 6.82)	0.09 (0.04, 0.19)
1.54 (0.30, 9.48)	1.49 (0.20, 11.59)	0.66 (0.11, 4.68)	0.47 (0.06, 4.88)	0.31 (0.05, 2.61)	0.11 (0.01, 0.97)	1.21 (0.16, 9.21)	0.78 (0.11, 5.33)	1.09 (0.19, 7.68)	Radotinib 300mg bid	0.78 (0.35, 1.68)	0.58 (0.22, 1.59)	0.72 (0.27, 1.98)	2.58 (0.87, 7.30)	0.07 (0.02, 0.21)
4.14 (0.92, 21.57)	3.98 (0.59, 28.95)	1.79 (0.32, 11.04)	1.27 (0.16, 10.94)	0.85 (0.15, 6.28)	0.30 (0.04, 2.28)	3.24 (0.49, 21.49)	2.07 (0.33, 12.57)	2.97 (0.56, 17.20)	2.65 (0.61, 12.05)	Radotinib 400mg bid	0.75 (0.28, 2.03)	0.94 (0.35, 2.55)	3.27 (1.13, 9.55)	0.09 (0.03, 0.27)
1.53 (0.43, 5.60)	1.47 (0.28, 7.50)	0.66 (0.15, 2.97)	0.47 (0.07, 3.10)	0.31 (0.07, 1.71)	0.11 (0.02, 0.65)	1.19 (0.22, 5.52)	0.77 (0.14, 3.23)	1.08 (0.25, 4.60)	0.99 (0.12, 8.04)	0.37 (0.05, 2.62)	Bosutinib 400mg qd	1.24 (0.54, 2.89)	4.40 (1.75, 10.79)	0.12 (0.05, 0.30)
4.18 (1.23, 16.04)	4.10 (0.71, 21.04)	1.82 (0.39, 9.21)	1.32 (0.20, 8.18)	0.85 (0.18, 4.79)	0.30 (0.05, 1.75)	3.34 (0.60, 15.91)	2.12 (0.41, 8.98)	2.97 (0.71, 13.61)	2.70 (0.33, 21.78)	1.01 (0.14, 7.37)	2.76 (0.45, 17.06)	Bosutinib 500mg qd	3.54 (1.40, 8.63)	0.10 (0.04, 0.25)
8.86 (1.48, 87.98)	8.46 (0.98, 104.39)	3.82 (0.54, 45.38)	2.77 (0.28, 38.49)	1.81 (0.24, 23.29)	0.63 (0.07, 8.06)	6.80 (0.82, 87.32)	4.32 (0.54, 48.99)	6.29 (0.93, 73.09)	5.75 (0.47, 95.73)	2.14 (0.19, 32.08)	5.64 (0.64, 78.19)	Ponatinib 45mg qd	2.05 (0.24, 30.14)	0.03 (0.01, 0.08)
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Imatinib 400mg qd after IFN-α

Treatment	Discontinuation for Drug-related AEs (OR with 95% CI)	MMR within 12 months (OR with 95% CI)
-----------	---	---------------------------------------

**Table 3** Surface under the cumulative ranking curve (SUCRA) data for six outcomes

Treatment	Surface Under the Cumulative Ranking Curve (SUCRA)					
	MMR within 12 months	CCyR within 12 months	Progression to AP-CML	Overall Discontinuation	Discontinuation for Drug-related AEs	Serious AEs
Bosutinib 400 mg qd	0.428	0.684	0.259	0.318	0.346	0.572
Bosutinib 500 mg qd	0.570	0.416	0.872	0.520	0.719	0.581
Dasatinib 100 mg qd	0.624	0.736	0.302	0.337	0.312	0.632
IFN + Ara-C	0.000	0.000	0.719	0.726	0.476	-
Imatinib 400 mg qd	0.209	0.335	0.406	0.383	0.158	0.481
Imatinib 400 mg qd + Ara-C	0.172	0.340	0.482	0.903	0.769	0.483
Imatinib 400 mg qd + IFN	0.321	0.411	0.350	0.653	0.958	0.488
Imatinib 400 mg qd after IFN	0.071	0.076	-	-	-	0.159
Imatinib 600 mg qd	0.449	0.311	0.254	0.352	0.187	0.477
Imatinib 800 mg qd	0.682	0.730	0.388	0.525	0.576	0.528
Nilotinib 300 mg bid	0.791	0.759	0.301	0.372	0.234	0.543
Nilotinib 400 mg bid	0.839	0.781	0.293	0.416	0.440	0.556
Ponatinib 45 mg qd	0.997	-	0.419	0.649	0.837	-
Radotinib 300 mg bid	0.750	0.895	-	0.283	0.343	-
Radotinib 400 mg bid	0.596	0.538	-	0.561	0.688	-

("-" means "can't be evaluated")

## Anmerkung/Fazit der Autoren

Nilotinib (300/400 mg BID), dasatinib (100 mg QD) and radotinib (300 mg BID) prove to be the most recommended front-line treatments of the greatest efficacy and tolerability for CP-CML patients. High-dose therapies are recommended only for patients in accelerated phase/blast phase or with suboptimal CML-CP response, and management of adverse events should be carried out to avoid compromising the clinical efficacy.

## Kommentare zum Review

- Untersuchte Interventionen umfassen auch Ponatinib und Radotinib, welche keine Zulassung im AWG haben

- Keine Angaben, welche konkreten Effektmodifikatoren zur Prüfung der Transitivitätsannahme untersucht wurden; Informationen zur Verteilung potentieller Effektmodifikatoren auf Vergleichsebene (z.B. in Summary tables organised by class pair-wise comparisons) liegen nicht vor.

---

**Pan P et al., 2020 [4].**

Systematic Review and Meta-Analysis of -New-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia

**Fragestellung**

to compare the efficacy of new-generation tyrosine kinase inhibitors (NG-TKIs; including dasatinib, nilotinib, bosutinib, radotinib, and ponatinib) versus imatinib for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia (CML)

**Methodik**

Population:

- adults older than 18 years with newly diagnosed CML-CP who had never been treated with any TKI

Intervention:

- any NG-TKI

Komparator:

- imatinib

Endpunkte:

- MMR and CCyR rates at 12 months
- MMR at 24 months and 3–5 years; CCyR at 24 months;
- MR4.5 (BCR-ABLIS  $\leq 0.0032\%$ ) at 12 and 24 months and 3–5 years;
- early molecular response (EMR; defined as BCR-ABLIS  $\leq 10\%$ ) at 3 months );
- the rate of patients progressing to AP/BC at 12, 24, and 36 months and 5 years;
- OS (death due to any cause while on treatment or during follow-up after the discontinuation of treatment) at 12, 24, and 36 months and 5 years;
- PFS (progression to AP/BC or death due to any cause while on treatment), and
- CML-related death at 12 and 24 months and 5 years

Recherche/Suchzeitraum:

- We searched the PubMed, Cochrane library, and EMBASE databases to identify published SR or meta-analyses comparing the efficacy of NG-TKIs with imatinib as the first-line treatment for newly diagnosed, previously untreated CML-CP patients from the inception dates to April 30, 2019.
- We identified relevant original RCTs included in the systematic reviews or meta-analyses.
- An additional search was performed to identify recently published RCTs (within the last 5y)



### Qualitätsbewertung der Studien:

- Criteria based on Cochrane handbook, version 5.1.0. The following domains were evaluated: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants and personnel, blinding of outcome assessment, incomplete outcome data reporting, and selective outcome reporting. Each item was graded as low risk, high risk, or unclear risk. The included trials were graded as low quality, high quality, or moderate quality based on the criteria of Zhao et al.

### Ergebnisse

#### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs (4 of dasatinib, 2 of bosutinib, 2 of nilotinib, 1 of ponatinib, and 1 of radotinib).

#### Charakteristika der Studien:

Study	Type of TKI and dosage compared to imatinib 400 mg/day	Patients, n		Median age, years		Gender male, n (%)		Risk group, n (%)		ECOG, n (%)	
		exp	ctrl	exp	ctrl	exp	ctrl	exp	ctrl	exp	ctrl
DASISION [10, 18–20] NCT00481247	Dasatinib (100 mg/day)	259	260	46 (18–84)	49 (18–78)	144 (56)	163 (63)	low: 86 (33) int: 124 (48) high: 49 (19)	low: 87 (33) int: 123 (47) high: 50 (19)	0: 213 (82) 1: 46 (18) 2: 0 (0)	0: 205 (79) 1: 53 (20) 2: 2 (1)
BELA [12, 25, 27] NCT00574873	bosutinib (500 mg/day)	250	252	48 (19–91)	47 (18–89)	149 (60)	135 (54)	low: 88 (35) int: 117 (47) high: 45 (18)	low: 89 (35) int: 118 (47) high: 45 (18)	0: 185 (74) 1: 65 (26)	0: 181 (72) 1: 71 (28)
BFORE [26] NCT02130557	bosutinib (400 mg/day)	246	241	52 (18–84)	53 (19–84)	142 (58)	135 (56)	low: 94 (38.2) int: 101 (41.1) high: 51 (20.7)	low: 95 (39.4) int: 95 (39.4) high: 51 (21.2)	0: 174 (70.7) 1: 72 (29.3)	0: 170 (70.5) 1: 70 (29.0)
ENESTchina [32] NCT01275196	Nilotinib (300 mg bid)	134	133	41 (18–76)	39 (19–74)	91 (68)	81 (61)	low: 69 (52) int: 44 (33) high: 21 (16)	low: 69 (52) int: 43 (3) high: 21 (16)	0–2: 134 (100)	0–2: 133 (100)
ENESTnd [11, 28–31, 33] NCT00471497	Nilotinib (300 mg bid [G1] 400 mg bid [G2])	563 (G1, 282; G2, 281)	283	47 (18–85)	47 (18–81)	333 (59)	158 (56)	low: 206 (37) int: 201 (36) high: 156 (28)	low: 104 (37) int: 101 (36) high: 78 (28)	0–2: 563 (100)	0–2: 283 (100)
EPIC [13] NCT01650805	Ponatinib (45 mg/day)	154	152	55 (18–89)	52 (18–86)	97 (63)	92 (61)	low: 64 (41) int: 64 (41) high: 27 (17)	low: 62 (41) int: 67 (44) high: 23 (15)	0: 116 (75) 1: 37 (24) 2: 1 (1)	0: 119 (78) 1: 32 (21) 2: 1 (1)
NordCML006 [24] NCT00852566	Dasatinib (100 mg/day)	22	24	53 (29–71)	58 (38–78)	7 (32)	15 (63)	low: 7 (32) int: 10 (45) high: 5 (23)	low: 12 (50) int: 8 (33) high: 4 (17)	0–1: 22 (100)	0–1: 24 (100)
RERISE [14, 34] NCT01511289	Radotinib (300 mg bid [G1] 400 mg bid [G2])	160 (G1, 79; G2, 81)	81	44 (18–84)	45 (18–83)	99 (62)	50 (64)	low: 43 (27) int: 76 (48) high: 41 (26)	low: 22 (27) int: 39 (48) high: 20 (25)	1: 108 (67.5) 1: 51 (31.9) 2: (0.6)	0: 51 (63) 1: 29 (36) 2: 1 (1)
S0325 [23] NCT00070499	Dasatinib (100 mg/day)	123	123	47 (18–90)	50 (18–89)	74 (60)	72 (59)	low: 44 (36) int: 40 (33) high: 39 (32)	low: 44 (36) int: 45 (37) high: 34 (28)	0: 71 (58) 1: 47 (39) 2: 4 (3)	0: 76 (63) 1: 44 (36) 2: 1 (1)
Spirit 2 [21, 22] NCT01460693	Dasatinib (100 mg/day)	406	406				Not reported				

exp, experiment; ctrl, control; int, intermediate.

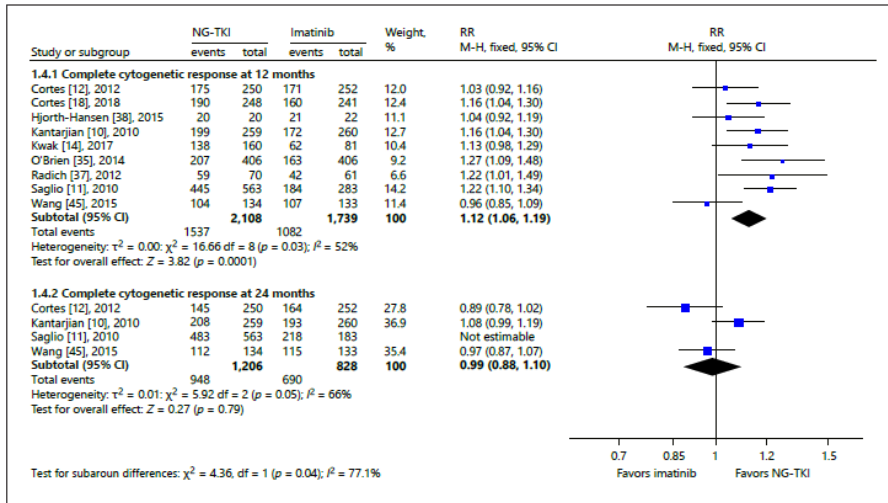
#### Qualität der Studien:

- All studies were randomized trials; 6 trials did not report methods of sequence generation and allocation concealment, therefore we judged them as unclear risk of selection bias [12, 18, 35, 37, 38, 45]. One trial described the methods used for allocation concealment without reporting the sequence generation process [10]. Three trials reported methods both of sequence generation and allocation concealment [11, 13, 14]. Thus, 3 trials were assessed as high quality, and the others were moderate quality

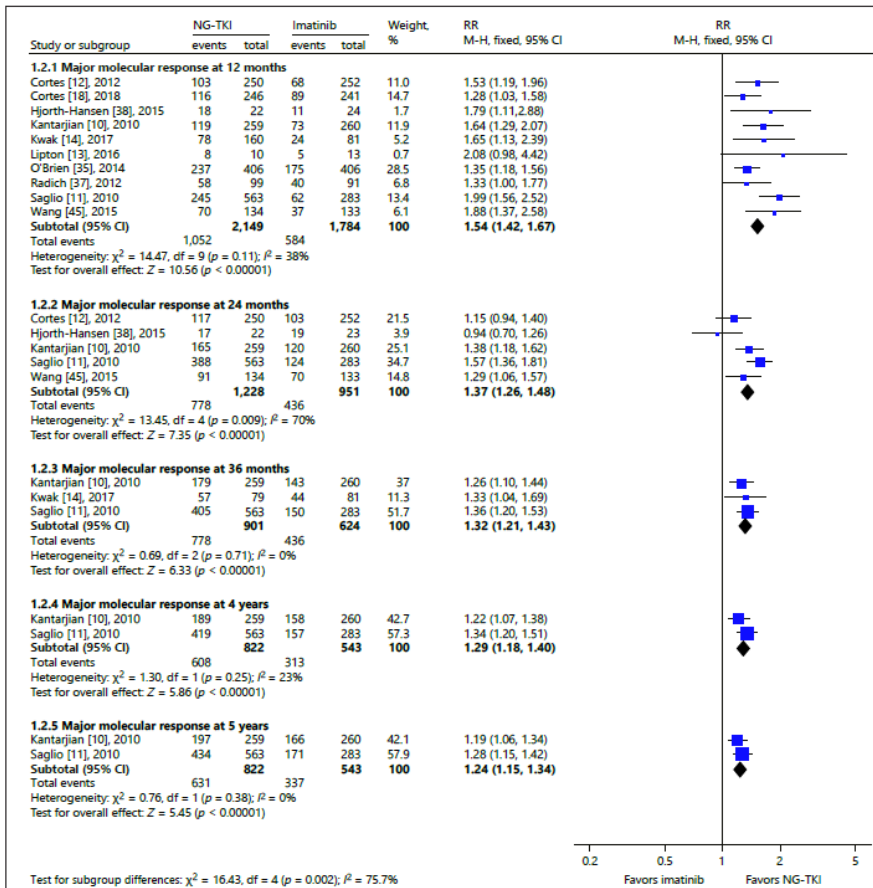
○

#### Studienergebnisse:

### Complete cytogenetic response in patients with CML treated with NG-TKIs versus imatinib



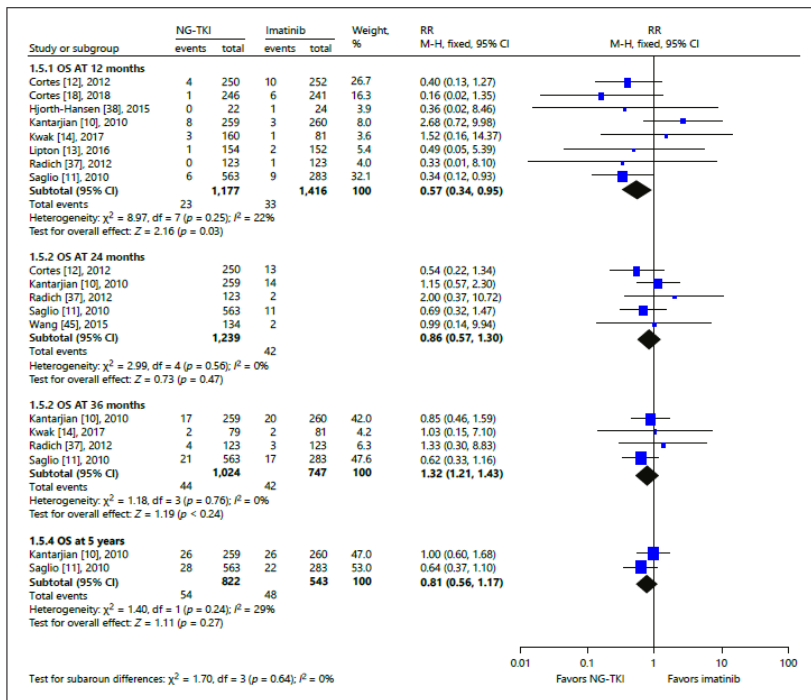
### MMR in patients with CML treated with NG-TKIs versus imatinib



### Overall Survival

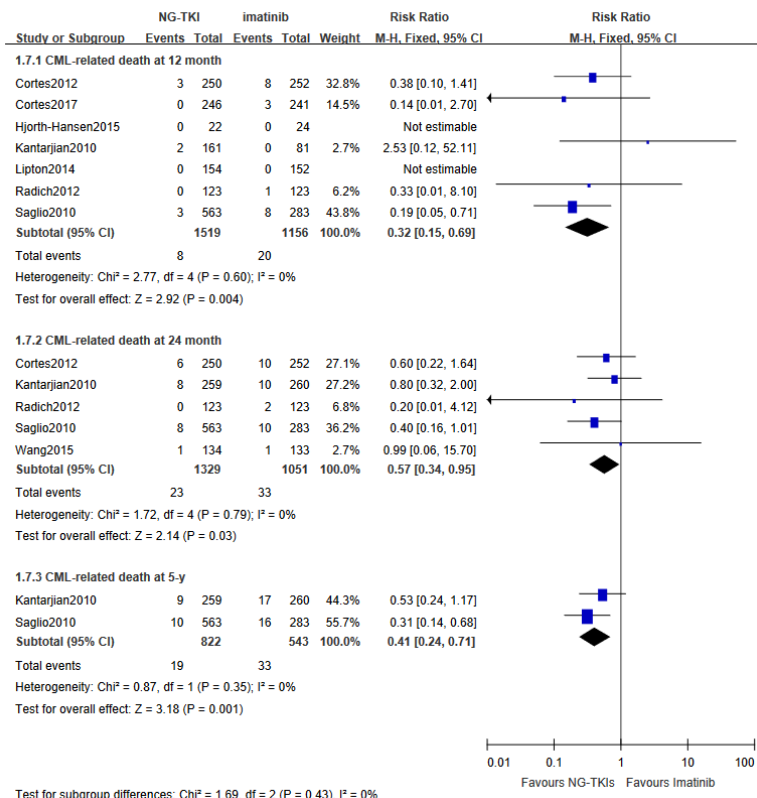
A statistically significant difference was found in the OS analysis in favor of NG-TKIs over imatinib at 12 months, but there was no difference between the two groups at 2, 3, and 5 years:





## CML-Related Death

Mortality attributed to CML was significantly decreased in patients treated with NG-TKIs than in those treated with imatinib at 12 months, 24 months, and 5 years:



## Progression to AP/BC

The pooled analyses demonstrated significantly lower progression to AP/BC rates in patients treated with NGTKIs compared with those treated with imatinib at 12 months (RR 0.44, 95% CI

0.27–0.71), 24 months (RR 0.44, 95% CI 0.27–0.71), 36 months (RR 0.51, 95% CI 0.32–0.82), and 5 years (RR 0.47, 95% CI 0.29–0.76;).

### **Progression-Free Survival**

- There were no statistically significant differences in PFS at 12 months and 3 and 5 years (RR 0.63, 95% CI 0.35–1.14; RR 0.71, 95% CI 0.48–1.04, and RR 0.90, 95% CI 0.65–1.24, respectively).
- Patients treated with NG-TKIs had significantly lower PFS rates compared with the imatinib-treated patients at 24 months (RR 0.60, 95% CI 0.36–0.98).
- The heterogeneity in the analysis of the results of the 12th month was mostly attributed to the study by Saglio et al. [11], which increased the heterogeneity from 0 to 53%, but the results were unchanged either by excluding the trial or by using REM (RR 0.65, 95% CI 0.23–1.85;).

### **Safety**

- The rate of adverse events requiring treatment discontinuation was higher with the NG-TKIs compared with imatinib (RR 1.71, 95% CI 1.38–2.12).
- Grade 3–4 anemia occurred at the same rate in both arms (RR 1.06, 95% CI 0.79–1.41),
- there was more grade 3–4 thrombocytopenia (RR 1.52, 95% CI 1.10–2.10,) but less grade 3–4 neutropenia (RR 0.70, 95% CI 0.54–0.91) in the NG-TKI arm.
- There was less grade 3–4 edema (RR 0.33, 95% CI 0.11–0.98).
- grade 3–4 diarrhea (RR 4.44, 95% CI 2.46–7.99) and nausea or vomiting (RR 4.53, 95% CI 1.86–11.52) occurred more frequently with the NGTKIs when compared with imatinib.
- there was a statistically significantly increased incidence of grade 3–4 ALT elevation (RR 7.06, 95% CI 3.37–14.78) and grade 3–4 AST elevation (RR 3.79, 95% CI 2.28–6.30).

### **Anmerkung/Fazit der Autoren**

Our meta-analysis of RCTs of patients with CML-CP found that NG-TKIs were associated with superior OS at 12 months. Although there was no long-term survival advantage, patients treated with NG-TKIs had a greater molecular response at all time points. Furthermore, NGTKIs were better at “softer” clinical outcomes, such as progression to AP/BC and CML-related mortality. Further large-scale clinical trials with longer follow-up periods are required to assess long-term survival outcomes.

### *Kommentare zum Review*

- Untersuchte Interventionen umfassen auch Ponatinib und Radotinib, welche keine Zulassung im AWG haben.
- Siehe auch weiterer SR mit der gleichen Fragestellung: Vener C et al. 2020 [7] (Fazit: Two RCTs (imatinib vs nilotinib and imatinib vs dasatinib) found no difference in 5-year OS or PFS. On the basis of secondary efficacy outcomes, the findings of our meta-analysis suggest that patients with newly diagnosed CP CML without comorbidities should receive second- or third-generation TKIs; however, on the basis of toxicity outcomes, patients with comorbidities should preferably be treated with imatinib.)

---

**Haguet NN et al., Jahr [3].**

Long-Term Survival, Vascular Occlusive Events and Efficacy Biomarkers of First-Line Treatment of CML: A Meta-Analysis

**Fragestellung**

To evaluate the long-term efficacy and the occurrence of vascular occlusion with second-generation BCR-ABL TKIs compared with imatinib in patients with CML

**Methodik**Population:

- patients with CML

Intervention:

- second-generation TKI approved for first-line CML treatment

Komparator:

- imatinib

Endpunkte:

- Overall survival,
- major molecular response and complete cytogenetic response,
- arterial occlusive events and venous thromboembolism

Recherche/Suchzeitraum:

- Three scientific databases (PubMed (from 1966), Scopus (from 1995) and CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials; from 1996)), a clinical trial registry (clinicaltrials.gov) and abstracts from the last 3 years of 3 meetings (i.e., ASCO, ESMO and ASH congresses) were searched up to 14 January 2019.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's risk of bias 2 (RoB 2) tool for RCT

## Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien: 14 RCT

### Charakteristika der Studien:

Table S1. Main characteristics of the 14 included clinical trials.

NCT Study Name	Study Design	NG-TKI Dosage Frequency	Imatinib Dosage Frequency	Nb of Patients (ITT)	Population	Age (Mean ± SD)	Sex (% Male)	Primary Endpoint	Secondary Endpoint(s)	Key Inclusion Criteria	Key Exclusion Criteria
NCT00574873 BELA	randomized open-label	Bosutinib 500 mg QD	Imatinib 400 mg QD	502	newly diagnosed CP-CML	46.5 ± 14.61	56.6%	CCyR at 12 months	MMR at 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cytogenetic diagnosis of CP Ph+ CML diagnosed less than 6 months.</li> <li>- Diagnosis of CML chronic phase confirmed.</li> <li>- Adequate hepatic and renal function.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Philadelphia negative CML.</li> <li>- Prior anti-leukemia treatment.</li> <li>- Prior stem cell transplant.</li> </ul>
NCT02130557 BFORE	randomized open-label	Bosutinib 400 mg QD	Imatinib 400 mg QD	536	newly diagnosed CP-CML	53.0	58.0%	MMR at 12 months	MMR by 18 months CCyR by 12 months OS at 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Molecular diagnosis of CP CML of ≤ 6 months.</li> <li>- Adequate hepatic, renal and pancreatic function.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Any prior medical treatment for CML, including TKIs, with the exception of hydroxyurea and/or anagrelide treatment.</li> <li>- Any past or current Central Nervous System involvement.</li> <li>- Extramedullary disease only.</li> <li>- Major surgery or radiotherapy within 14 days of randomization.</li> <li>- History of clinically significant or uncontrolled cardiac disease.</li> <li>- History of another malignancy within 5 years (exception accepted)</li> </ul>
NCT00471497 ENESTnd	randomized open-label	Nilotinib 300 mg BID Nilotinib 400 mg BID	Imatinib 400 mg QD	846	newly diagnosed CP-CML	46.7	58.0%	MMR at 12 months	Durable MMR at 24 months CCyR at 12 months	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CML in CP patients within the first 6 months of diagnosis.</li> <li>- Diagnosis of CML in CP with confirmation of Philadelphia chromosome of (9;22) translocations</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previously documented T315I mutation</li> <li>- Treatment with a TKI prior to study entry</li> <li>- Any medical treatment for CML with the exception of hydroxyurea and/or anagrelide</li> <li>- Impaired cardiac function.</li> <li>- Severe or uncontrolled medical conditions (i.e., uncontrolled diabetes, active or uncontrolled infection).</li> <li>- Use of therapeutic coumarin derivatives (i.e., warfarin, acenocoumarol, phenprocoumon)</li> <li>- Currently receiving treatment with any medications that have the potential to prolong the QT interval.</li> </ul>
NCT00760877 ENESTcmr	randomized open-label	Nilotinib 400 mg BID	Imatinib 400 mg QD Imatinib 600 mg QD	207	CP-CML previously treated with imatinib for at least 2 years	49.1 ± 13.16	65.7%	Rate of best CMR	OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosis of CML associated with BCR-ABL quantifiable by RQ-PCR</li> <li>- Documented CCyR by bone marrow or BCR-ABL &lt; 1% IS in the past 12 months</li> <li>- Persistent disease demonstrated by 2 PCR positive tests 3 months apart both during the past 6 months.</li> <li>- Treatment with imatinib for at least 2 years with 400 mg or 600 mg and a stable dose</li> <li>- No other current or planned anti-leukemia therapies</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evidence of rising PCR</li> <li>- Treatment with another investigational agent within last 6 months or TKIs other than imatinib</li> <li>- Prior allogeneic stem cell transplantation</li> <li>- Impaired cardiac function including inability to monitor the QT interval on electrocardiogram, long QT syndrome or a known family history of long QT syndrome, clinically significant resting bradycardia (&lt; 50 beats per minute), QTc &gt; 450 msec on baseline ECG, other clinically significant uncontrolled heart disease (e.g., unstable angina, congestive heart failure or uncontrolled hypertension), history of or presence of clinically significant ventricular or atrial tachyarrhythmias</li> <li>- Administration of cytokine therapy (e.g., G-CSF, GM-CSF or SCF) within 4 weeks prior to study entry</li> </ul>
NCT01275196 ENESTchina	randomized open-label	Nilotinib 300 mg BID	Imatinib 400 mg QD	267	newly diagnosed CP-CML Chinese patients	40.6 ± 12.82	64.4%	MMR at 12 months	MMR rate at 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21, 24 and 36 months OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients of Chinese ethnicity</li> <li>- Patients with CML-CP (Ph+) within 6 months of diagnosis</li> <li>- No evidence of extramedullary leukemic involvement, with the exception of hepatosplenomegaly</li> <li>- Adequate organ function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previously documented T315I mutations.</li> <li>- Treatment with TKIs prior to study entry</li> <li>- Treatment with IFN for more than 3 months.</li> <li>- Impaired cardiac function including any one of the following: complete left bundle branch block, long QT syndrome or a known family history of long QT syndrome, history of or presence of clinically significant ventricular or atrial tachyarrhythmias, clinically significant resting bradycardia (&lt; 50 beats per minute), QTc &gt; 450 msec, history of clinically documented myocardial infarction within past 12 months, history of unstable angina during the last 12 months, other clinically significant heart disease (e.g., congestive heart failure or uncontrolled hypertension).</li> <li>- Severe or uncontrolled medical conditions (i.e., uncontrolled diabetes, active or uncontrolled infection).</li> <li>- History of significant congenital or acquired bleeding disorder unrelated to cancer.</li> <li>- Major surgery within 4 weeks.</li> <li>- Treatment with other investigational agents within 30 days.</li> <li>- Another primary malignancy except if the other primary malignancy is neither currently clinically significant or requiring active intervention.</li> <li>- Acute or chronic liver, pancreatic or severe renal disease considered unrelated to disease.</li> <li>- Current intake of any medications that have the potential to prolong the QT interval</li> </ul>
NCT00802841 LASOR	randomized open-label	Nilotinib 400 mg BID	Imatinib 600 mg QD	191	CP-CML with suboptimal response to imatinib standard dose	44.4 ± 14.75	58.6%	CCyR at 6 months	MMR at 12 and 24 months CCyR at 12 and 24 months OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ph+ CML in CP</li> <li>- No evidence of extramedullary leukemia involvement, with the exception of hepatosplenomegaly</li> <li>- Suboptimal response to 400 mg imatinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prior AP or BC CML.</li> <li>- Prior therapy with imatinib in combination with any other CML drug other than Hydroxyurea and/or Anagrelide.</li> <li>- Imatinib therapy started more than 12 months after the date of the original diagnosis.</li> <li>- Unable to tolerate imatinib at 400 mg.</li> <li>- Previous treatment with any other TKI except Gleevec and/or CML therapy other than IFN, hydroxyurea, and /or anagrelide.</li> <li>- Myelotoxicity ≥ Grade 2 present at the time of randomization.</li> <li>- Previously documented T315I mutations</li> <li>- Impaired cardiac function including long QT syndrome or family history of long QT syndrome, clinically significant resting bradycardia (&lt; 50 bpm), QTcF &gt; 450 msec on screening ECG, myocardial infarction ≤ 12 months prior to the first dose of study drug, other clinically significant heart disease (e.g., CHF, uncontrolled hypertension, unstable angina, significant ventricular or atrial tachyarrhythmias)</li> <li>- Currently receiving treatment with any medications that have the potential to prolong the QT interval</li> <li>- History of another primary malignancy that is currently clinically significant or currently requires active intervention.</li> <li>- Any other clinically significant medical or surgical condition which, according to investigators' discretion, should preclude participation.</li> <li>- Use of investigational agent within 28 days prior to enrollment.</li> </ul>

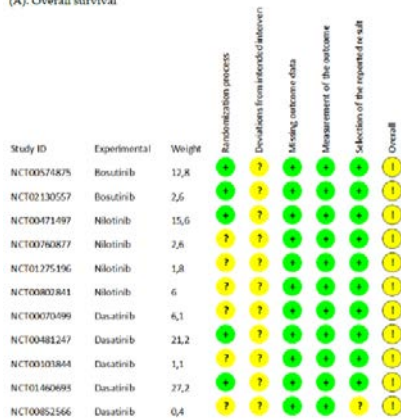
NCT01400074 RE-NICE	randomized open-label	Nilotinib 400 mg BID	Imatinib 400 mg BID	43	CP-CML with suboptimal response to imatinib at a minimum dose of 400 mg daily	40.1	74.4%	Cumulative rate of MMR at 12 months	Safety analyses	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Late CP who started imatinib more than 6 months after diagnosis <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prior AP or BP CML</li> <li>- Previously documented T315I mutations</li> <li>- Intolerance to imatinib 400 mg daily</li> <li>- Patients treated with imatinib more than 400 mg daily</li> </ul> </li> <li>- Achieved prior MMR or CCyR on imatinib and lost response to entering the study</li> <li>- Previous treatment with interferon or any other TKI except imatinib (allow hydroxyurea or anagrelide) <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Impaired cardiac function</b></li> </ul> </li> <li>- <b>Treatment with inhibitors of CYP3A4 or medications well documented to prolong the QT interval are contraindicated</b></li> <li>- Any other malignancy that is clinically significant or requires active intervention <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Severe or uncontrolled medical conditions</b></li> </ul> </li> <li>- History of significant congenital or acquired bleeding disorder unrelated to cancer <ul style="list-style-type: none"> <li>- Previous radiotherapy to ≥ 25% of the bone marrow</li> </ul> </li> <li>- Major surgery within 4 weeks or who have not recovered from prior surgery <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Treatment with other investigational agents within 30 days.</b></li> </ul> </li> </ul>	
NCT00070499	randomized open-label	Dasatinib 100 mg QD	Imatinib 400 mg QD	248	newly diagnosed CP-CML	48.5	59.8%	MMR rate at 12 months	2-year OS Toxicity	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CML in CP</li> <li>- Registration on this study within 180 days after the date of first being diagnosed with CML <ul style="list-style-type: none"> <li>- With an electrocardiogram within 42 days, and without any of the following cardiac symptoms: uncontrolled angina, congestive heart failure or myocardial infarction within 6 months, diagnosed or suspected congenital long QT syndrome, history of clinically significant ventricular arrhythmias, prolonged corrected QT interval</li> </ul> </li> <li>- Prior treatment for CML with the exception of hydroxyurea and/or anagrelide</li> <li>- Any prior chemotherapy regimen for peripheral blood stem cell mobilization</li> <li>- Major surgery within 28 days before registration, or without having fully recovered from any other prior major surgery <ul style="list-style-type: none"> <li>- Other prior malignancy (exception are allowed)</li> </ul> </li> <li>- History of significant bleeding disorder unrelated to cancer, including congenital bleeding disorders and acquired bleeding disorder within one year</li> </ul>	
NCT00481247 DASISION	randomized open-label	Dasatinib 100 mg QD	Imatinib 400 mg QD	519	newly diagnosed CP-CML	46.7 ± 14.2	59.2%	Best confirmed CCyR within 12 months	Participants remaining in eCCyR at 2, 3, 4 and 5 years MMR at any time OS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CP Philadelphia Chromosome-positive CML</li> <li>- <b>Pleural Effusion</b></li> <li>- <b>Uncontrolled cardiovascular disease</b></li> <li>- Significant bleeding disorder unrelated to CML</li> <li>- Prior treatment with interferon/imatinib/dasatinib/anti-CML systemic treatments except anagrelide/hydroxyurea</li> </ul>	
NCT00103844 START-R	randomized open-label	Dasatinib 70 mg BID	Imatinib 400 mg BID	150	CP-CML resistant to imatinib at 400-600 mg daily	51 ± 13.6	50.0%	MMR CCyR after crossover AEs, SAEs, deaths and hematologic toxicities	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Subjects with CP Ph+ CML</li> <li>- Subjects have not been treated with imatinib at a dose &gt;600 mg/day</li> <li>- Subjects developed resistance to disease while receiving an imatinib dose 400-600 mg/day</li> <li>- Able to tolerate imatinib at the highest dose the subject had received in the past</li> <li>- Adequate renal and hepatic function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Prior treatment with imatinib at a dose &gt;600 mg/day</li> <li>- Subjects who have previously identified specific BCR-ABL mutations <ul style="list-style-type: none"> <li>- Previous diagnosis of AP or BC CML</li> </ul> </li> <li>- Intolerance to imatinib at any dose</li> <li>- Subjects who are eligible and willing to undergo transplantation during the screening period</li> <li>- Serious uncontrolled medical disorder or active infection <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Uncontrolled or significant cardiovascular disease.</b></li> <li>- <b>Uncontrolled hypertension.</b></li> <li>- Evidence of organ dysfunction</li> <li>- Use of imatinib within 7 days</li> <li>- Use of interferon or cytarabine within 14 days</li> <li>- Use of a targeted small molecule anticancer agent within 14 days</li> </ul> </li> <li>- <b>Subjects taking certain medications that are accepted to have a risk of causing Torsades de Pointes.</b></li> <li>- Subjects taking medications that irreversibly inhibit platelet function or anticoagulants <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prior therapy with BMS-354825.</li> </ul> </li> </ul>	
NCT00320190	randomized open-label	Dasatinib 100 mg QD	Imatinib 400 mg BID	32	CP-CML with suboptimal response after imatinib 400 mg daily	45.6 ± 14.85	71.9%	MMR rate at 12 months	Death, AEs, treatment- related AEs, SAEs, treatment- related SAEs and AEs leading to discontinuation On-study AEs of special interest CCyR at 6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previous diagnosis of AP or BC CML</li> <li>- <b>Uncontrolled or significant cardiovascular disease</b></li> <li>- History of significant bleeding disorder unrelated to CML <ul style="list-style-type: none"> <li>- Concurrent malignancies</li> <li>- Intolerance of imatinib 400 mg</li> </ul> </li> <li>- Prior treatment with imatinib at a dose higher than 400 mg</li> <li>- Prior stem cell transplantation and/or high-dose chemotherapy for CML</li> </ul>	
NCT01460693 SPIRIT2	randomized open-label	Dasatinib 100 mg QD	Imatinib 400 mg QD	812	newly diagnosed CP-CML	54.4	55.6%	5-year EFS	MMR	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patients with Ph-negative, BCR-ABL-positive disease</li> <li>- Any prior treatment for CML with any TKI, busulphan, interferon-alpha; homoharringtonine, cytosine arabinoside; any other investigational agents (hydroxycarbamide and anagrelide are the only drugs permitted)</li> <li>- Patients who received prior chemotherapy</li> <li>- Patient who have had any form of prior haemopoietic stem cell transplant, either autograft or allograft</li> <li>- Patients with International normalized ratio (INR) or partial thromboplastin time (PTT) &gt; 1.5 x IULN, with the exception of patients on treatment with oral anticoagulants</li> <li>- <b>Patients with uncontrolled medical disease such as diabetes mellitus, thyroid dysfunction, neuropsychiatric disorders, infection, angina, or Grade 3/4 cardiac problems as defined by the New York Heart Association Criteria.</b></li> <li>- Patients who have undergone major surgery within 4 weeks, or who have not recovered from prior major surgery</li> <li>- Patients with a history of another malignancy either currently or within the past five years (exception)</li> </ul>	
NCT01893254 DASCERN	randomized open-label	Dasatinib 100 mg QD	Imatinib 400 mg or more QD	260	CP-CML without optimal response to imatinib 400 mg	37.0	78.0%	MMR at 12 months of CML treatment	OS Safety profile Cytogenetic response over time	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CP-CML Ph+ patients with complete hematologic response (CHR) but without one log BCR-ABL reduction (BCR-ABL level &gt;10% I5) 3 months of imatinib 400 mg treatment</li> <li>- Currently tolerating imatinib 400 mg QD</li> <li>- Adequate renal function</li> <li>- Adequate hepatic function</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Previous diagnosis of AP or BC</li> <li>- Subjects with clonal evolution in Ph+ cells observed in ≥ 2 metaphases at baseline bone marrow cytogenetic test, unless the same abnormalities were present at diagnosis</li> <li>- Subjects with less than CHR after 3 months of imatinib treatment or lost CHR after initial achievement <ul style="list-style-type: none"> <li>- Documented T315I/A, F317L, or V299L mutations</li> </ul> </li> <li>- A serious uncontrolled medical disorder or active infection that would impair the ability of the subject to receive protocol therapy</li> </ul>

NCT00852566 NordCML006	randomized open-label	Dasatinib b 100 mg QD	Imatinib 400 mg QD	46	newly diagnosed CP-CML	55.6	47.8%	Ph- positive cells in stem cell compart- ments at 6 months	Molecular and cytogenetic responses at 3, 6, 12 and 18 months	- CML in CP - No evidence of extramedullary leukemia apart from hepatosplenomegaly - P1+ or variants must be demonstrated by BM cytogenetics, FISH or PCR. - Previously untreated CML in CP, with the exception of hydroxyurea or anagrelide - Enrolled in this study within 90 days after the date of first being diagnosed with CML - Adequate hepatic function - Adequate renal function	- A serious uncontrolled medical disorder or active infection that would impair the ability of the subject to receive protocol therapy. - Known pleural effusion at baseline. - Uncontrolled or significant cardiovascular disease - History of significant bleeding disorder unrelated to CML - Prior chemotherapy for peripheral stem cell mobilization. - Prior or concurrent malignancy. - Any prior treatment with interferon, dasatinib or imatinib - Any other prior systemic treatments, with anti-CML activity [except for anagrelide, or hydroxyurea (HU)]. - Current uptake of drugs that are generally accepted to have a risk of causing Torsades de Pointes.
---------------------------	--------------------------	-----------------------------	--------------------------	----	------------------------------	------	-------	--	--	---	---

## Qualität der Studien:

### Risk of bias für OS

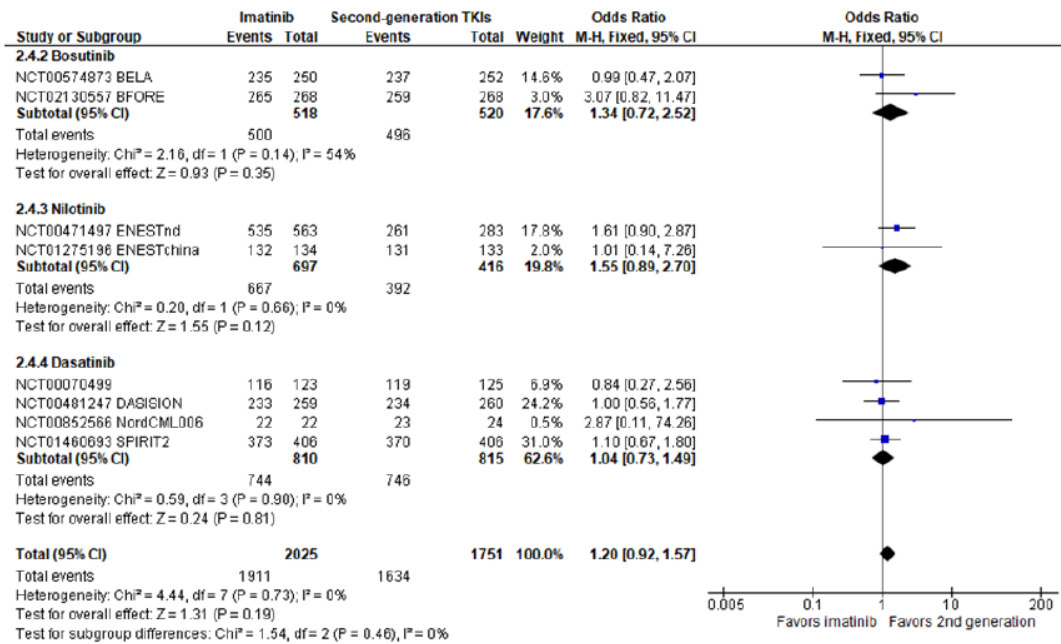
(A). Overall survival



## Studienergebnisse: (Fokus auf Patienten ohne Vorbehandlung)

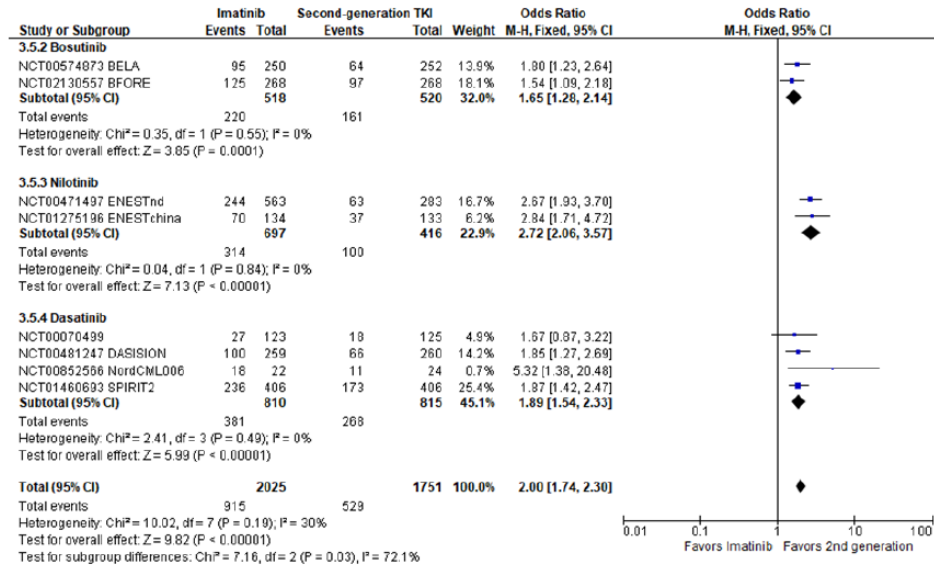
### Overall survival

(D) Forest plot of OS in treatment-naïve patients

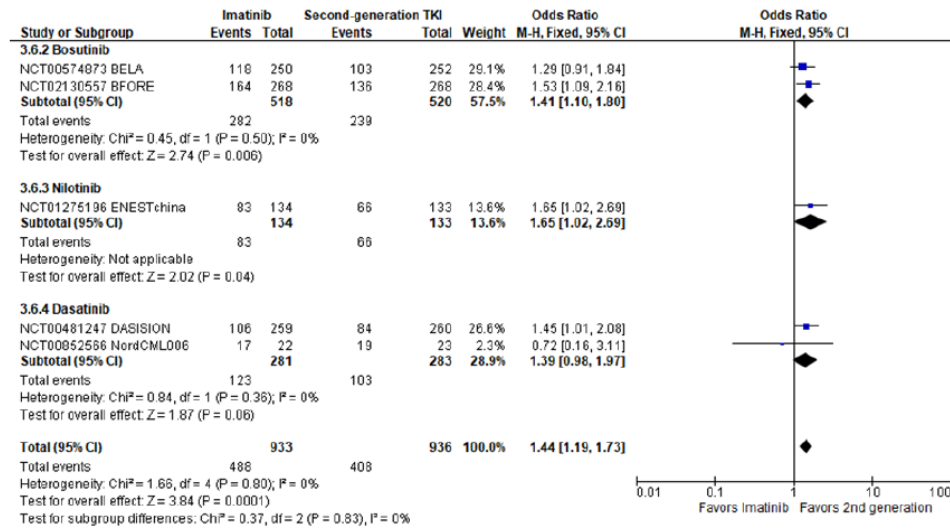


## Major molecular response

(A) Forest plot of MMR at 12 months in treatment-naïve patients.



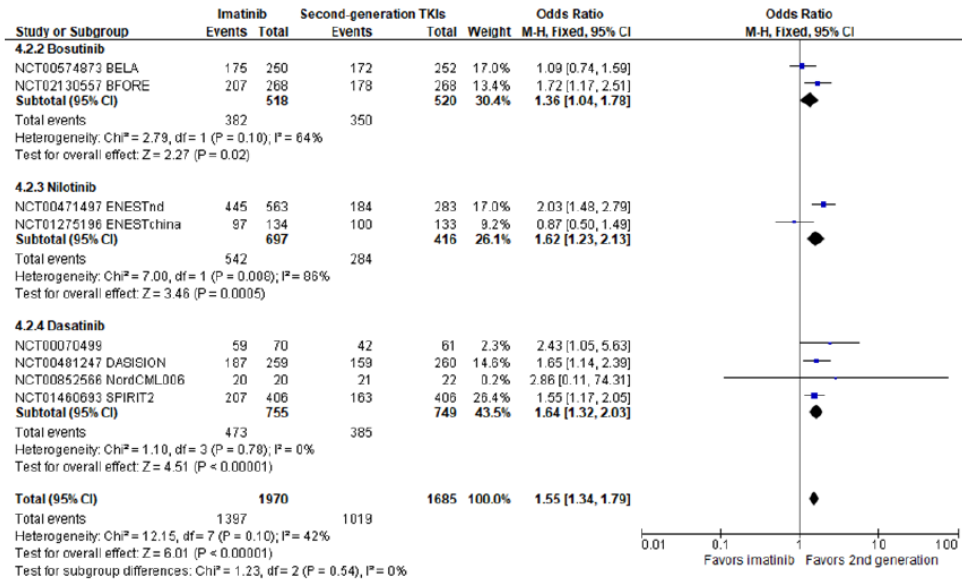
(B) Forest plot of MMR at 24 months in treatment-naïve patients.



## Complete cytogenetic response



(C) Forest plot of CCyR at 12 months in treatment-naïve patients.



### Vascular Occlusion (previously treated and untreated patients)

#### Arterial occlusive events:

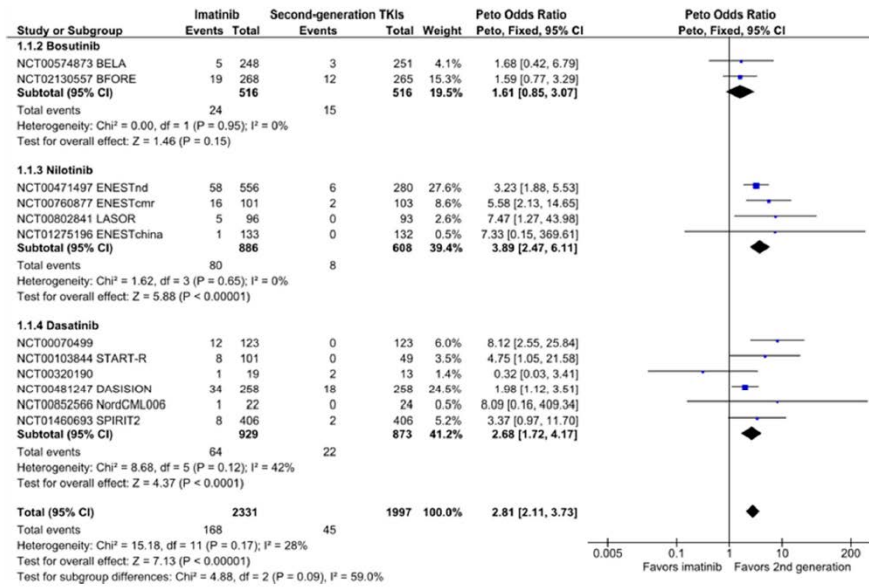
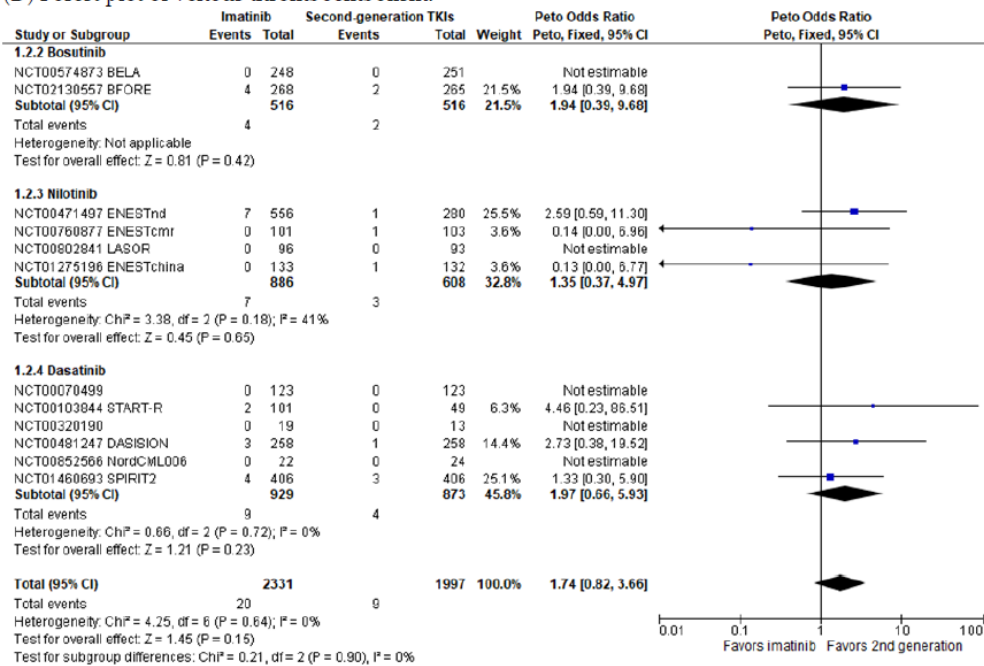


Figure 3. Forest plot of arterial occlusive events in patients with CML treated with second-generation TKIs versus imatinib.

#### Thromboembolism:



(D) Forest plot of venous thromboembolism.



### Anmerkung/Fazit der Autoren

The long-term benefits of second-generation TKIs are restricted to surrogate outcomes and do not translate into prolonged survival compared to imatinib. Given the long-term use, frontline therapy should be chosen carefully, with special attention to the patients' quality of life and cardiovascular risks.

### Kommentare zum Review

- 6 der 14 eingeschlossenen Studien untersuchen mit Imatinib vorbehandelte Patienten. Die dargestellten Ergebnisse zu OS und Ansprechen beziehen sich auf unvorbehandelte Patienten. Für Vascular Occlusion liegen keine entsprechenden Subgruppenanalysen vor.
- Weiterer SR zum Risiko für Gefäßverschluss: Haguet et al. 2017 [2]

## 3.4 Leitlinien

---

**Smith G et al., 2020 [5].**

*British Society for Haematology (BSH)*

A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia.

### **Zielsetzung/Fragestellung**

To provide healthcare professionals with clear guidance on the investigation and management of CML in adults and children

### **Methodik**

This guideline was compiled according to the British Society for Haematology (BSH) process described at <http://www.b-sh.org.uk/guidelines>.

### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentativität des LL-Gremiums unklar; Patientenvertretung im Reviewprozess involviert (This guideline has also been reviewed by patient representatives from CML Support (<http://www.cmlsupport.org>). These organisations do not necessarily endorse the contents.)
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit: The BSH paid expenses incurred during the writing of this guidance. All authors have made a declaration of interests to the BSH and task force Chairs which may be reviewed upon request.
- Systematische Suche der Literatur ausführlich dargelegt
- Keine Informationen zur systematischen Auswahl und Bewertung der Literatur
- Keine Angaben zum Konsensusprozess
- Externes Begutachtungsverfahren dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig.
- Verbindung zwischen Empfehlung und zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

### Recherche/Suchzeitraum:

- In MEDLINE and EMBASE up to January 2018.

### LoE/ GoR

The Grading of Recommendations Assessment (GRADE) nomenclature was used to evaluate levels of evidence and to assess the strength of recommendations.

### Sonstige methodische Hinweise

*Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund limitierter/fehlender höherwertiger Evidenz, wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.*

## Recommendation for primary therapy for patients in chronic phase

- Imatinib is the recommended first-line treatment for the majority of adults and children with CML presenting in CP. Grade IA
- All patients should have baseline assessment with an ECG, lipid profile, fasting glucose or HbA1c, CVD risk assessment, and hepatitis B and C screening. Grade 2B
- Consider a 2GTKI for:
  - patients with a high or intermediate ELTS or Sokal score. Grade 2B
  - patients who wish to explore treatment discontinuation at an early stage, e.g. female patients who wish to become pregnant. Grade 2B
- Co-morbidities should be assessed to help in the choice of 2GTKI. Grade 2B

Abbreviations: 2GTKI: second generation tyrosine kinase inhibitors; ELTS: EUTOS Long-Term Survival

### Background:

Four TKIs— imatinib, and the second generation (2G) TKIs bosutinib, dasatinib and nilotinib — are now licensed for use in newly diagnosed patients, of which all but bosutinib are NICE-approved. The 2GTKIs have been trialled directly against imatinib in large phase III randomised studies with remarkably similar results to each other (Appendix 1).

The majority of patients diagnosed in 2019 have a realistic prospect of a life expectancy similar to that of the normal population.<sup>11</sup> For many patients there is no reason to choose a 2GTKI over imatinib which has a well-established safety profile with no life-threatening long-term side effects identified to date.<sup>63</sup> More patients are likely to die of causes other than their leukaemia, and co-morbidities are more predictive of death.<sup>136</sup> Furthermore the German CML IV study showed that 88% of imatinib-treated patients (some receiving higher doses of 800 mg) achieved a major molecular response (MMR) by 10 years suggesting efficacy similar to that seen with 2GTKIs.<sup>58</sup> In children, first-line imatinib therapy achieves 60–70% complete cytogenetic response (CCyR) rates and 45% MMR rates at 12 months.<sup>150</sup>

However, there are some groups in CP that might benefit from 2GTKIs upfront:

1. Patients with high or intermediate ELTS or Sokal scores in whom a reduction in disease progression has been demonstrated with a first-line 2GTKI.<sup>30,79,96,158</sup>
2. Women who wish to have children, where the more rapid molecular response achieved with a 2GTKI is desirable (see the section ‘CML and parenting’).
3. ‘Younger’ patients, nominally the under 30s, and children, who are excellent candidates for stem cell transplantation if the need arises, and in whom concerns have been raised regarding more aggressive disease at presentation.<sup>17</sup> In a Phase II study as first-line therapy in children, dasatinib achieved a 92% CCyR and 52% MMR at 12 months in CP CML leading to a licence for its use.<sup>51</sup>

The early use of a more potent TKI should be balanced against the risk of inducing and/or exacerbating concomitant illnesses (Table II). This is particularly pertinent in older patients as the number of co-morbidities increases with advancing age.<sup>136</sup> Although there is no evidence that older patients respond less well to TKI<sup>10,15,28</sup> older subjects may handle drugs differently and/or be receiving other medications affecting the CYP450 pathway (which decrease TKI metabolism and enhance their complications) and hence often require more frequent dose reductions or treatment interruptions than younger patients.<sup>97</sup> All patients should have assessment of cardiac risk using a cardiovascular disease (CVD) risk assessment algorithm (QRisk3) - or equivalent, electrocardiogram (ECG), baseline estimates of lipid profiles, and fasting glucose and/or HbA1c levels.<sup>154</sup> Given recent data suggesting the use of TKIs may be associated with reactivation of hepatitis viruses, all patients should have pre-treatment hepatitis B and C serology assessments.<sup>74</sup>

Table II. Guidelines for first-line TKI choice by pre-existing medical condition (adapted from Michael Deininger, personal communication).

Co-morbidity	Bosutinib	Dasatinib	Imatinib	Nilotinib
Hypertension	Green	Green	Green	Orange
Ischaemic heart disease	Green	Green	Green	Orange
Cerebrovascular thrombosis	Green	Green	Green	Orange
Peripheral arterial occlusive disease	Green	Green	Green	Orange
Prolonged QT interval*	Green	Green	Green	Red
Congestive cardiac failure	Green	Orange	Orange	Orange
Diabetes mellitus	Green	Green	Green	Orange
Gastrointestinal bleeding†	Yellow	Orange	Orange	Green
Pulmonary hypertension	Green	Orange	Orange	Green
Chronic pulmonary disease	Green	Orange	Orange	Green
Pancreatitis	Green	Green	Green	Orange
Abnormal liver function	Orange	Green	Yellow	Orange

■ no contra-indication; ■ low risk of exacerbation of pre-existing condition; ■ intermediate risk of exacerbation of pre-existing condition; ■ avoid if possible.

\*Some evidence that all 2GTKI prolong QT.

†Imatinib has been associated with the development of gastric antral vascular ectasia (GAVE).

### Appendix 1

First-line TKI therapy.

Studies of imatinib versus 2GTKIs show that, with a maximum of five years follow-up, there are no differences in OS,<sup>30,32,66,79,85,88,90,96,133</sup> although differences are beginning to emerge with respect to a lower incidence of CML-related deaths in the 2GTKI arms, particularly with nilotinib.<sup>66</sup> This is supported by a reduction in the number of patients experiencing disease progression on 2GTKI. It is also clear that the 2GTKIs not only induce deeper molecular responses in a higher proportion of patients, but also achieve these responses more rapidly (Table AI).

**Table AI.** Outcome of first-line therapy with TKIs, derived from Phase II randomised commercial studies\* and TIDEL-II reflecting early switch of imatinib to nilotinib.

	Imatinib vs. bosutinib <sup>1</sup>	Imatinib vs. dasatinib	Imatinib vs. nilotinib <sup>2</sup>	TIDEL-II Single arm
5-yr overall survival (%)	NA	90 vs. 91	91.7 vs. 93.7	96
PFS (%)	NA	86 vs. 85	91 vs. 92.2	95
5-yr freedom from CML-related death(%)	NA	NG	93.8 vs. 97.7	NG
No. of progressions				
12 months	6 vs. 4	9 vs. 5	11 vs. 2	NG
36 months	NA	13 vs. 8	12 vs. 2	7
60 months	NA	19 vs. 12	21 vs. 10	NA
No. of patients dying of CML by five years		17 vs. 9	16 vs. 6	5
CCyR (%)				
12 months	66.4 vs. 77.2	72 vs. 83	65 vs. 80	87
24 months	NA	82 vs. 86	77 vs. 87	83
36 months	NA	83 vs. 87	NG	NG
MR3 (MMR) (%)				
12 months	36.9 vs. 47.2	28 vs. 46	27 vs. 55	62
24 months	NA	46 vs. 64	44 vs. 67	70
60 months	NA	64 vs. 76	60.4 vs. 77	NG
MR4 (%)				
24 months	NA	22 vs. 44	18 vs. 33	33
60 months	NA	NG	41.7 vs. 65.6	NG
MR4.5 (%)				
24 months	NA	8 vs. 19	9 vs. 25	32
60 months	NA	33 vs. 42	31.4 vs. 53.5	NG
MR3 (MMR) at three years (%) Hasford <sup>d</sup> /Sokal <sup>n</sup>				
Low	46.3 vs. 58.1**	65 vs. 83	62.5 vs. 76.7	79 <sup>3</sup>
Intermediate	39.1 vs. 44.9**	57 vs. 65	54.5 vs. 75.2	
High	16.7 vs. 34**	42 vs. 61	38.5 vs. 66.7	72

1 = 12 months follow-up data only available at the FDA approved starting dose of 400 mg daily.

2 = Nilotinib results given for 300 mg bd as this is the dose licensed for use in newly diagnosed patients

3 = results at 24 months.

<sup>d</sup> = dasatinib, <sup>n</sup> = nilotinib, NA = not applicable, NG = not given, \*\* = results at 12 months.

\*The following studies are included: 30,32,66,79,85,88,90,96,133. Direct comparison of the individual trials is not possible because of differences between studies including eligibility/ineligibility criteria, definitions of response evaluations and methodology of analysis.

Referenzen

30. Cortes JE et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:231–7.
32. Cortes JE et al. Final 5-year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol.* 2016b;34:2333–40.
66. Hochhaus A et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia.* 2016;30:1044–54.
79. Jabbour E et al. Early response with dasatinib or imatinib in chronic myeloid leukemia: 3-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood.* 2014;123:494–500.
85. Kantarjian H et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362:2260–70.
88. Kantarjian HM 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 ENESTnd trial. *Lancet Oncol.* 2011b;12:841–51.
90. Kantarjian HM 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.* 2012;119:1123–9.
96. Larson RA et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia.* 2012;26:2197–203
133. Saglio G et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010b;362:2251–9.

## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2020) am 03.12.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"]
2	Chronic:ti,ab,kw OR ("Philadelphia+"):ti,ab,kw OR ("Ph1 Positive"):ti,ab,kw OR ("Ph Positive"):ti,ab,kw OR ("ph+"):ti,ab,kw OR ("Philadelphia Positive"):ti,ab,kw OR ("Philadelphia+"):ti,ab,kw
3	(myeloid OR myelogenous OR myelocytic or myelos?s OR granulocytic):ti,ab,kw
4	(leu?em* OR leu?*m*):ti,ab,kw
5	{AND #2-#4}
6	(CML OR CGL):ti,ab,kw
7	{OR #1,#5-#6}
8	#7 with Cochrane Library publication date from Dec 2015 to present

### Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.12.2020

#	Suchfrage
1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[mh]
2	chronic[tiab]
3	(((((Ph1 Positive[Tiab]) OR Ph Positive[tiab]) OR Ph1+[tiab]) OR Ph+[tiab]) OR Philadelphia Positive[tiab]) OR Philadelphia+[tiab])
4	#2 OR #3
5	(((((myeloid [tiab]) OR myelogenous[tiab]) OR myelocytic[tiab]) OR myelosis[tiab]) OR myeloses[tiab]) OR granulocytic[tiab])
6	((((leukem*[tiab]) OR leucem*[tiab]) OR leukaem*[tiab]) OR leucaem*[tiab])
7	((#4) AND #5) AND #6
8	((cml[tiab]) OR cgl[tiab]) OR "chronic myelosis"[tiab]
9	((#1) OR #7) OR #8
10	(#9) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw])

	OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt]) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR ((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
11	((#10) AND ("2015/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.12.2020

#	Suchfrage
1	"leukemia, myelogenous, chronic, bcr abl positive"[mh]
2	chronic[tiab]
3	(((Ph1 Positive[Tiab]) OR Ph Positive[tiab]) OR Ph1+[tiab] OR Ph+[tiab]) OR Philadelphia Positive[tiab] OR Philadelphia+[tiab]
4	#2 OR #3
5	(((myeloid [tiab] OR myelogenous[tiab] OR myelocytic[tiab] OR myelosis[tiab] OR myeloses[tiab] OR granulocytic[tiab]
6	(((leukem*[tiab] OR leucem*[tiab] OR leukaem*[tiab] OR leucaem*[tiab]
7	((#4) AND #5) AND #6
8	((cml[tiab] OR cgl[tiab]) OR "chronic myelosis"[tiab]
9	((#1) OR #7) OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i> )
11	((#10) AND ("2015/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

## Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 22. November 2018 - Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: Chronische myeloische Leukämie, Ph+, Erstlinie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 18.12.2020]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-367/2018-11-22\\_Geltende-Fassung\\_Bosutinib\\_D-355\\_.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-367/2018-11-22_Geltende-Fassung_Bosutinib_D-355_.pdf).
2. **Haguet H, Douxfils J, Mullier F, Chatelain C, Graux C, Dogné JM**. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf* 2017;16(1):5-12.
3. **Haguet H, Graux C, Mullier F, Dogné JM, Douxfils J**. Long-term survival, vascular occlusive events and efficacy biomarkers of first-line treatment of CML: a meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2020;12(5).
4. **Pan P, Wang L, Wang Y, Shen L, Zheng P, Bi C, et al**. Systematic review and meta-analysis of -new-generation tyrosine kinase inhibitors versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol* 2020;143(3):204-216.
5. **Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, et al**. A British Society for Haematology Guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2020;191(2):171-193.
6. **Tang L, Zhang H, Peng YZ, Li CG, Jiang HW, Xu M, et al**. Comparative efficacy and tolerability of front-line treatments for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: an update network meta-analysis. *BMC Cancer* 2019;19(1):849.
7. **Vener C, Banzi R, Ambrogi F, Ferrero A, Saglio G, Pravettoni G, et al**. First-line imatinib vs second- and third-generation TKIs for chronic-phase CML: a systematic review and meta-analysis. *Blood Adv* 2020;4(12):2723-2735.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerFO 5.  
Kapitel § 7 Abs. 6**

2020-B-360

**Kontaktdaten**

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin ([www.akdae.de](http://www.akdae.de)); Stand: 06.01.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

**Was ist der Behandlungsstandard unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz in “*der Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP)*”? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?**

Der Behandlungsstandard ist die Gabe eines von vier in dieser Indikation zugelassenen oralen BCR-ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Erst in zweiter Linie kommen Kombinationen mit Interferon alfa oder eine allogene Blutstammzelltransplantation infrage (1).

**Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von *Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP)* die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?**

Kriterien für die Auswahl eines der vier BCR-ABL1-Tyrosinkinase-Inhibitoren sind das Therapieziel, Alter und Begleiterkrankungen des Patienten, das Nebenwirkungsprofil des Arzneimittels und die Patientenpräferenz. Insbesondere hinsichtlich des Alters ist das Therapieziel entscheidend. So wird man bei über 80-jährigen Patienten eher die Krankheitskontrolle bei bestmöglicher Verträglichkeit anstreben und dafür in der Regel Imatinib wählen. Bei jüngeren Patienten dagegen wird das Ziel ein möglichst rasches Erreichen einer tiefen molekularen Remission (MR) sein (MR 4,5 – besser noch MR 5), um nach ausreichend langer Behandlung eine Therapiepause und vielleicht sogar eine Therapiefreiheit zu erreichen. Hierfür wird man in der Regel die Tyrosinkinase-Inhibitoren der zweiten Generation (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib) wählen. Allerdings ist die Geschwindigkeit, in der eine MR 4,5 oder MR 5 erzielt wird, bislang noch nicht mit dem Erreichen der Therapiefreiheit assoziiert. Damit ist die Entscheidung für einen der drei Wirkstoffe im Wesentlichen abhängig vom Nebenwirkungsspektrum unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren und der Patientenpräferenz (1).

**Literatur**

1. Hochhaus A, Baerlocher GB, Brümmendorf TH et al.: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (Hrsg.): Chronische Myeloische Leukämie (CML): <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html> (letzter Zugriff: 5. Januar 2021). Onkopedia-Leitlinien, Juni 2018.