

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V und Kosten-Nutzen-Bewertung nach § 35b SGB V

Datum	24. September 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib (chronische myeloische Leukämie), Nr. 660, A18-33, Version 1.0, Stand: 29.08.2018
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einleitung</p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine myeloproliferative Neoplasie des blutbildenden Systems. Betroffen sind die myeloischen Zellreihen: Granulozyten, Monozyten, Thrombozyten (bzw. Megakaryozyten) und Erythrozyten (1).</p> <p>Die Inzidenz der CML beträgt etwa 1,2 bis 1,5 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr. In Deutschland wurden im Jahr 2014 13.700 leukämische Neuerkrankungen registriert, 7640 bei Männern und 6060 bei Frauen. Etwa 7 % bzw. 8 % davon wurden als CML klassifiziert (2). Die CML kommt in allen Altersgruppen vor, der Erkrankungsgipfel liegt im Alter von 55 bis 60 Jahren. Bei Kindern ist CML sehr selten (3).</p> <p>Bei etwa 90 % der CML liegt das Philadelphia-Chromosom (Ph) vor, das durch eine reziproke Translokation von Bruchstücken der Chromosomen 9 und 22 entsteht. Bei der Translation kommt es dann zur BCR-ABL-Genfusion mit Bildung der konstitutiv aktiven Tyrosinkinase BCR-ABL als pathogenes Produkt. Diese genetische Störung der leukämischen Stammzelle bedingt die Dominanz des Ph(+)-Zellklons.</p> <p>Die CML wird in drei Krankheitsphasen unterteilt:</p> <ul style="list-style-type: none">• chronische Phase (CP)• akzelerierte Phase (AP): der Übergang zum Blastenschub, Blastenteil im Blut 10–30 %;• Blastenkrise (BK): Blastenteil im Blut > 30 % <p>Zur Behandlung der CP der CML stehen neben Hydroxyurea die Tyro-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>sinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib zur Verfügung. Als einzig kurative Behandlung der CML galt bis zur Einführung der TKI die allogene Stammzelltransplantation (SZT) (3). Inwieweit die Therapie mit den TKI bei der CML als kurativ, palliativ oder etwas anderes zu bezeichnen ist, bleibt aktuell noch unklar. De facto haben die TKI die allogene SZT zu 98 % als Standardtherapie der CML abgelöst.</p> <p>Bosutinib ist ein TKI der zweiten Generation und hemmt die pathologisch veränderte BCR-ABL-Kinase, die zur Entwicklung einer CML führt sowie die Aktivität von Kinasen der Src-Familie. Bosutinib hemmt auch die meisten Imatinib-resistenten Formen von BCR-ABL. Andere Tyrosinkinase wie KIT und PDGF-Rezeptoren werden nur minimal gehemmt (4).</p> <p>Bosutinib (Bosulif®) wurde 2013 als ein Orphan-Arzneimittel zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (4). Die Zulassung erfolgte als bedingte Zulassung („conditional marketing authorisation“, CMA) und daher auf der Grundlage weniger umfangreicher Daten. Als Grund dafür wurde angegeben, dass es sich um ein Arzneimittel zur Behandlung von zu schwerer Invalidität führenden oder lebensbedrohlichen Krankheiten handelt und ein ungedeckter medizinischer Bedarf („unmet medical need“) besteht (5).</p> <p>Im April 2018 erfolgte die Indikationserweiterung zur Behandlung von Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP (4). Im Mai 2018 wurde die Orphan-Designation von Bosutinib zurückgenommen. Damit erlosch der Status als Orphan-Arzneimittel. Dies erfolgte auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers (pU), nachdem im April 2018 das</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Committee for Orphan Medicinal Products (COMP) der EMA (European Medicines Agency, Europäische Arzneimittel-Agentur) im Zusammenhang mit der Indikationserweiterung überprüft hat, ob die Kriterien für die Einstufung als Orphan-Arzneimittel noch bestehen (6).</p> <p>Die erste Nutzenbewertung erfolgte 2013. Durch den Orphan-Status galt der Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens war nicht quantifizierbar, weil die vorgelegten Daten eine Quantifizierung nicht zuließen. Der Beschluss wurde daher bis zum 15. Oktober 2018 befristet (7).</p> <p>Durch die Rücknahme der Orphan-Designation von Bosutinib im März 2018 und die damit wirksam werdende gesetzliche Verpflichtung zum Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) wurde ein neues Bewertungsverfahren vom G-BA initiiert (8).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 7</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 55</p>	<p><u>Fragestellung der Dossierbewertung</u></p> <p>Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in der Indikation Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der CP. Die Fragestellung und die vom G-BA festgelegte ZVT sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Der pU stimmt dieser Fragestellung und der ZVT zu und wählt aus den dargestellten Optionen Imatinib als ZVT aus.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Bosutinib</p> <table border="1" data-bbox="315 783 1189 962"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 783 450 858">Fragestellung</th> <th data-bbox="450 783 887 858">Indikation</th> <th data-bbox="887 783 1189 858">Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 858 450 962">1</td> <td data-bbox="450 858 887 962">Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase</td> <td data-bbox="887 858 1189 962">Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="315 962 1189 1031">a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. Ph+ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie</p>	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	1	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a						
1	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib						
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Die aktuellen Leitlinien (3;9) empfehlen alle drei TKI als geeignete Mittel zur Erstlinientherapie, obwohl sich die Verträglichkeitsprofile unterscheiden und die TKI der zweiten Generation (Nilotinib, Dasatinib) die Akzeleration und den Übergang in die Blastenphase möglicherweise etwas mehr hinauszögern, jedoch bisher nicht zu einer nachweislichen Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) geführt haben. Für jüngere Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko (Sokal-Score $\geq 0,8$) gibt die NCCN-Leitlinie den TKI der zweiten Generation eine gewisse Präferenz insbesondere aufgrund schnellerer</p>							

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 101</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 13</p>	<p>Remission und höheren Raten an guter („major“) molekularer Remission (MMR) sowie aufgrund der früheren Möglichkeit zu Therapiepausen.</p> <p>Die Wahl von Imatinib als ZVT ist aus Sicht der AkdÄ nachvollziehbar, da die beiden anderen TKI Nilotinib und Dasatinib auch gegen Imatinib getestet wurden. Es existieren somit – bei aller Vorsicht der Interpretation – indirekte Daten, die zumindest hinsichtlich der Wirksamkeit eine grobe Abschätzung der drei TKI der zweiten Generation erlauben (10). Da Nilotinib und Dasatinib bereits länger für die Erstlinientherapie zur Verfügung stehen und nachweislich zu einem schnelleren molekularen Ansprechen führen als Imatinib, wäre ein direkter Vergleich von Bosutinib mit diesen TKI wünschenswert. Für Patienten mit mittlerem oder hohem Risiko – also für über 60 % der Patienten der BFORE-Studie – wären Nilotinib oder Dasatinib als Kontrolle aus klinischer Sicht angebrachter (11). Beide Wirkstoffe waren zum Studienbeginn bereits länger auf dem Markt verfügbar und für die Erstlinientherapie zugelassen.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 95–109</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 9–15</p>	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Der pU reicht die Studie BFORE im Vergleich zu Imatinib ein. BFORE ist eine noch laufende, multinationale, offene, randomisierte, kontrollierte, Phase-III-Studie mit zwei parallelen Behandlungsarmen (11). Der Beginn der Studie war der 15. Juli 2014, geplantes Ende ist 2020 mit einer fünf Jahre langen Nachbeobachtung der letzten eingeschlossenen Patienten. Eingeschlossen wurden neu (innerhalb der vorangegangenen sechs Monate) diagnostizierte Patienten mit CML in der CP (bestätigt durch den Nachweis von BCR-ABL1-Transkripten), mit Mindestalter von 18 Jahren und ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group Performance</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Status) 0 bis 1 sowie mit adäquater Nieren- und Leberfunktion. 268 Patienten erhielten 400 mg Bosutinib 1 x täglich peroral, 268 Patienten 400 mg Imatinib 1 x täglich peroral. In beiden Studienarmen waren Dosissteigerungen aufgrund ungenügenden Ansprechens oder Dosisreduktionen aufgrund von Toxizität erlaubt.</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die MMR nach zwölf Monaten bei Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings das Ph-Chromosom und die typischen BCR-ABL-Transkripten (b2a2- und/oder b3a2) nachgewiesen wurden. Diese Population wurde als primäre Analysepopulation für die primären und die sekundären Wirksamkeitsendpunkte definiert (modified intent-to-treat (mITT)-Population), weil sie der Zielpopulation von Bosutinib gemäß Zulassung zur Behandlung neu diagnostizierter Ph+ CML entspricht. Von den 536 randomisierten Patienten zählen 487 Patienten (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) zur mITT-Population.</p> <p>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte waren die MMR innerhalb von 18 Monaten; die Dauer des MMR; die komplette zytogenetische Remission (CCyR) innerhalb von zwölf Monaten; das ereignisfreie Überleben (EFS) während der Behandlung und das OS.</p> <p>Patienten mit Ph-Negativität und positiver Nachweis von BCR-ABL1 wurden auch in die Studie eingeschlossen, nicht aber beim primären Endpunkt berücksichtigt. Ph-negative Patienten (d. h. mit 0 von 10 bis 99 Ph+ Metaphasen zu Studienbeginn) sowie solche mit unbekanntem Ph-Status und/oder atypischen Transkripten wurden nur in die Sicherheitsanalysen eingeschlossen (ITT-Population).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="147 948 271 1054">IQWiG Dossier- bewertung, S. 9–10</p> <p data-bbox="147 1310 271 1385">Dossier pU Modul 4A, S. 90</p>	<p data-bbox="315 411 815 440"><u>Bewertung der vorgelegten Evidenz</u></p> <p data-bbox="315 461 1193 794">Nach der WHO-Klassifikation wird CML durch das Vorhandensein des Ph-Chromosoms bzw. des BCR-ABL1-Rearrangements gekennzeichnet (1). Bei 5–10 % der CML-Patienten in der CP kommen variante Ph-Translokationen vor, an denen neben den Chromosomen 9 und 22 ein oder mehrere weitere Chromosomen beteiligt sein können. Auch ein unauffälliger Karyotyp kann vorkommen. Manche dieser Aberrationen sind zytogenetisch nicht sichtbar. Das BCR-ABL1-Gen kann aber mit molekulargenetischen Methoden nachgewiesen werden. In solchen Fällen liegt eine Ph-negative, BCR-ABL1-positive CML vor (12).</p> <p data-bbox="315 815 1193 911">In der BFORE-Studie wurden Patienten eingeschlossen, bei denen der Nachweis von BCR-ABL1-Transkripten erfolgt ist. Der Nachweis des Ph-Chromosoms erfolgte erst nach Randomisierung.</p> <p data-bbox="315 932 1193 1302">Die AkdÄ möchte auf die inkorrekte Beschreibung der Einschlusskriterien der BFORE-Studie durch das IQWiG hinweisen. Die Patienten, die in der ITT-Population, aber nicht in der mITT-Population eingeschlossen wurden, hatten entweder atypische BCR-ABL1-Transkripte oder der Nachweis des Ph-Chromosoms fehlte. Es kann daher nicht sicher angenommen werden, dass alle diese Patienten Ph-negativ waren. Von einer Teilpopulation mit „Mutation des Philadelphia-Chromosoms“ zu sprechen ist daher eine bereits in sich fehlerhafte Formulierung. Auch wurde nach der Randomisierung nicht das Vorliegen der Mutation des Ph-Chromosoms bestimmt, sondern der Nachweis des Ph-Chromosoms erbracht.</p> <p data-bbox="315 1323 1193 1385">Die BELA-Studie (13) wurde für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt. BELA verglich Bosutinib in der Dosierung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 8	<p>(500 mg/Tag) mit Imatinib an Patienten mit neu diagnostizierter CML.</p> <p>Auch wenn die Daten der BELA-Studie bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv erhoben wurden, können sie wegen einer nicht zulassungskonformen Bosutinib-Dosierung und dem unklaren Einfluss der höheren Dosis auf Wirksamkeit und Sicherheit nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden und auch nicht indirekt vergleichend und unter Sicherheitsaspekten betrachtet werden. So haben mehr Patienten in der BFORE-Studie kardiovaskuläre Vorerkrankungen als in der BELA-Studie. Daher erscheint das Heranziehen der BELA-Studie bezüglich der Endpunkte Sicherheit und unerwünschte Ereignisse (UE) nicht zweckmäßig.</p>	
Dossier pU Modul 4A, S. 112–209 IQWiG Dossier- bewertung, S. 16–19	<p><u>Endpunkte</u></p> <p>Der pU schließt folgende Endpunkte in die Bewertung ein:</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • Ansprechen: molekulares Ansprechen, zytogenetisches Ansprechen • Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/BK) • EFS • Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D) • gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu) 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 40–46</p>	<ul style="list-style-type: none"> • UE: Gesamtrate UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3), zum Therapieabbruch führende UE und UE von besonderem Interesse. <p>Das IQWiG schließt die Endpunkte Ansprechen, EFS, Gesamtrate UE nicht und die Endpunkte Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/BK) und UE von besonderem Interesse nur teilweise ein.</p> <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die untersuchten patientenrelevanten Endpunkte – mit Ausnahme von Mortalität und dem Übergang in die BK – sind aufgrund des offenen Studiendesigns und der auf 28 Tage verkürzten Nachbeobachtung mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet. Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitszustand sind die Beobachtungszeiten zudem (aus unklaren Gründen) unter Bosutinib ca. zehn Wochen länger als unter Imatinib.</p> <p>Das Ansprechen auf die Therapie – molekulares Ansprechen (MMR) und zytogenetisches Ansprechen (CCYR) – werden vom pU als patientenrelevante Endpunkte dargestellt und begründet durch ihren Stellenwert als prädiktiver Faktor für andere, womöglich später auftretende patientenrelevante Endpunkte. Da der Nachweis ihrer Patientenrelevanz fehlt, stuft das IQWiG diese Endpunkte als Surrogatendpunkte ein.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass der pU keine systematische Validierung dieser Surrogate (z. B. bezüglich der Korrelation mit</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 41	<p>dem Endpunkt OS oder Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase) vorlegt. Auch in der Literatur finden sich aus Sicht der AkdÄ keine ausreichenden Hinweise oder Belege, dass das OS (oder auch nur das EFS) unter den TKI der zweiten Generation im Vergleich zu Imatinib verbessert wird, obwohl sie nachweislich zur verbesserten MMR, CCyR und auch kompletten molekularen Remission (CMR) führen (10;14;15). Ob das nur an den zu kurzen Beobachtungszeiten in den bisherigen Studien liegt oder ob doch die Nebenwirkungsprofile der TKI der zweiten Generation hierbei eine Rolle spielen, lässt sich derzeit nicht beurteilen. Dies ist aus klinischer Sicht das zentrale Defizit der bisherigen Fachliteratur zu den TKI der zweiten Generation.</p> <p>Das häufig angeführte Argument, dass die TKI der zweiten Generation allein deswegen Vorteile böten, weil mit ihnen aufgrund des schnelleren Erreichens molekularer Remission die Therapieführung optimaler gestaltet werden könne (bezüglich Dosisanpassung, Therapiepausen und -abbrüche), ist zwar eine plausible Hypothese; dieser Aspekt wird in der BFORE-Studie jedoch nicht untersucht. Auch legt der pU im Rahmen der Nutzenbewertung keine weiteren Belege für diese Hypothese vor, sodass sie als nicht bewiesen angesehen werden muss.</p> <p>Die Nichtberücksichtigung der Daten zur molekularen und zytogenetischen Remission als valide, patientenrelevante Endpunkte ist unter formalen Gesichtspunkten aus Sicht der AkdÄ daher nachvollziehbar. In der qualitativen Zusammenschau der Bewertung sollten sie jedoch berücksichtigt werden. Im Vergleich zu Imatinib erscheint durch das schnellere Erreichen einer molekularen Remission ein patientenrelevanter Zusatznutzen möglich, aktuell lie-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	gen jedoch hierfür keine validen Daten vor, die den Vorteil eindeutig belegen. Die Erhebung solcher Daten sollte gefordert werden.	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 113–115</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 20</p>	<p><u>Ergebnisse: Nutzen</u></p> <p>Mortalität</p> <p>In der BFORE-Studie wurde die mediane Überlebenszeit noch nicht erreicht. Aus Sicht der AkdÄ ist der Zeitraum der Beobachtung zu kurz, um eine Bewertung zu diesem Endpunkt abgeben zu können.</p> <p>Morbidität</p> <p><u>Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP oder in die BK)</u></p> <p>Das IQWiG schließt nur den Übergang in die BK, nicht aber den Übergang in die AP als patientenrelevanten Endpunkt ein. Dazu liegen keine verwertbaren Daten vor. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p> <p><u>EFS</u></p> <p>Das IQWiG schließt diesen kombinierten Endpunkt nicht ein, da einzelne Komponenten als separate Endpunkte betrachtet werden und die restlichen als nicht patientenrelevant eingestuft werden. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p> <p><u>Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)</u></p> <p>Der pU legt dazu Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor, die allerdings in der BFORE-Studie nicht prä-spezifiziert waren. Für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 139–147</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p> <p>Dossier pU Modul 4A, S. 148–175</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 22</p>	<p>Die Festlegung der MID auf 7 Punkte für den EQ-5D VAS wird vom IQWiG für methodisch unzureichend validiert eingeschätzt. Das IQWiG verwendet stattdessen die Mittelwertdifferenz (MD).</p> <p>Die Bewertung erfolgte gemäß Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogen (FACT-Leu). Der pU betrachtet als maßgeblich für jede der Subskalen und Summenskalen die Zeit bis zur ersten Verschlechterung gegenüber dem jeweiligen Ausgangswert um mindestens eine bestimmte MID. Er legt Daten zu den fünf Subskalen und zum Gesamtscore des FACT-Leu sowie auch Auswertungen zum FACT-G und zum Trial Outcome Index (TOI) (Subskalen PWB, FWB und Leu) vor.</p> <p>Das IQWiG zieht für die Ableitung des Zusatznutzens ausschließ-</p> <p>rung wird primär eine Minimal Important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten herangezogen. Zusätzlich erfolgt eine Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • MID von ≥ 7 für Bosutinib vs. Imatinib (mITT-Population): Hazard Ratio (HR) 1,02; 95 % Konfidenzintervall (CI) 0,77–1,36; $p = 0,8995$ • MID von ≥ 10 für Bosutinib vs. Imatinib (mITT-Population): HR 1,01; 95 % CI 0,75–1,36; $p = 0,9705$ <p>Die Festlegung der MID auf 7 Punkte für den EQ-5D VAS wird vom IQWiG für methodisch unzureichend validiert eingeschätzt. Das IQWiG verwendet stattdessen die Mittelwertdifferenz (MD).</p> <ul style="list-style-type: none"> • MD 0,65; 95 % CI –2,28 bis 3,58; $p = 0,664$ <p>Aus Sicht der AkdÄ ist dieser Endpunkt aufgrund des fehlenden statistisch signifikanten Unterschieds in beiden Auswertungen nur sekundär relevant.</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>lich den FACT-Leu-Gesamtscore heran, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Methodisch werden die verwendeten MID vom IQWiG nicht akzeptiert und in erster Linie MD herangezogen.</p> <p>Beide Auswertungen zeigen keinen signifikanten Unterschied.</p>	
<p>Dossier pU Modul 4A, S. 176–209</p> <p>IQWiG Dossier- bewertung, S. 20–21; S. 45–46</p>	<p><u>Ergebnisse: Schaden</u></p> <p>Als Schadensendpunkte zieht der pU folgende Endpunkte der Studie heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todesfälle • Gesamtrate UE • SUE • schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse (häufige UE und SUE und Klasseneffekte): Ausschlag; Beeinträchtigung der Leberfunktion; Beeinträchtigung der Nierenfunktion; Erguss; gastrointestinales Ereignis; Hämorrhagie; Hypersensitivität; Hypertonie; Infektion; kardiales Ereignis; Myelosuppression; Ödem; vaskuläres Ereignis <p>Das IQWiG zieht die Gesamtrate der UE nicht heran, da in der Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Dabei bezieht das IQWiG nur die MITT-Population ein. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • SUE: Bosutinib vs. Imatinib: 26,8 % der Patienten vs. 19,7 %; HR 1,36; 95 % CI 0,93–1,97; p = 0,112 • schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): 65,4 % vs. 48,1 %; HR 1,63; 95 % CI 1,28–2,07; p < 0,001 • Therapieabbruch aufgrund von UE: 19,5 % vs. 11,3 %; HR 1,70; 95 % CI 1,06–2,73; p = 0,025 <p>Des Weiteren folgt das IQWiG nur teilweise der Auswahl des pU bezüglich der UE von besonderem Interesse, weil der pU diese auf Basis von Häufigkeiten in der BFORE-Studie und ihrer besonderen Relevanz im Zusammenhang mit der vorliegenden Indikation identifiziert. Das IQWiG weist darauf hin, dass die vom pU vorgelegten UE von besonderem Interesse erst im Studienbericht aber nicht bereits im Studienprotokoll oder im Statistical Analysis Plan (SAP) zusammengestellt wurden. Da die Operationalisierung der vom pU vorgelegten UE von besonderem Interesse somit nicht eindeutig präspezifiziert war, wurden diese nur dann vom IQWiG herangezogen, wenn die Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse in der Studie zeigt, dass die jeweils vom pU zugrunde gelegten UE das für diese Bewertung ausgewählte spezifische UE hinreichend gut abbilden. Diesem Vorgehen stimmt die AkdÄ zu. Auf Basis dieser Methodik zieht das IQWiG folgende UE vom besonderen Interesse heran:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Bosutinib vs. Imatinib: 82,5 % vs. 63,6 %; HR 1,99; 95 % CI 1,61–2,47; p < 0,001 • Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3): 8,1 % vs. 0,8 %; HR 9,99; 95 % CI 2,33–42,75; p < 0,001 	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad \geq 3): 26,0 % vs. 4,2 %; HR 6,86; 95 % CI 3,52–13,37; $p < 0,001$ • Lipase erhöht (CTCAE-Grad \geq 3): 10,2 % vs. 4,6 %; HR 2,32; 95 % CI 1,14–4,72; $p = 0,017$ • Ödem: 13,4 % vs. 41,4 %; HR 0,24; 95 % CI 0,16–0,35; $p < 0,001$ • Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen: 33,7 % vs. 59,0 %; HR 0,39; 95 % CI 0,30–0,51; $p < 0,001$ • Ausschlag: 21,5 % vs. 13,0 %; HR 1,79; 95 % CI 1,15–2,79; $p = 0,009$ • Thrombozytopenie (CTCAE-Grad \geq 3): 8,9 % vs. 4,2 %; HR 2,22; 95 % CI 1,05–4,69; $p = 0,032$ • Herzerkrankungen (CTCAE-Grad \geq 3): 4,1 % vs. 0,8 %; Relatives Risiko 4,90; 95 % CI 1,08–22,12; $p = 0,023$ <p>Bewertung der AkdÄ</p> <p>Die Begrenzung der Population auf Ph+ (mITT-Population) erscheint aus Sicht der AkdÄ sinnvoll (dies entspricht etwa 91 % der primär rekrutierten Patienten) und gemäß Zulassung für Bosutinib auch geboten. Die UE werden hingegen vom pU in der Gesamtpopulation (Safety Population, ITT-Population) bewertet – das erscheint nicht adäquat. Die AkdÄ stimmt dem IQWiG zu, dass auch die Sicherheitsendpunkte ausschließlich in der mITT-Population betrachtet werden sollten.</p> <p>Das IQWiG sieht einen Vorteil für Bosutinib bei den Endpunkten</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ödeme und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, die von der Wertigkeit als nicht schwerwiegend oder schwer eingeordnet werden. Dem gegenüber stehen als Nachteil für Bosutinib die höheren Raten an schweren UE (CTCAE \geq 3), Diarrhöen (CTCAE \geq 3), Leberfunktionsstörungen (CTCAE \geq 3), Lipasenerhöhungen (CTCAE \geq 3), Thrombozytopenien (CTCAE \geq 3) und Herzerkrankungen (CTCAE \geq 3), die vom IQWiG als schwerwiegend/schwer eingeschätzt werden.</p> <p>Unter Bosutinib traten insgesamt mehr und schneller UE auf als unter Imatinib. Das Nebenwirkungsprofil der beiden TKI unterscheidet sich deutlich. Einzelne UE waren auch unter Imatinib häufiger. Die spezifischen UE unter Bosutinib, insbesondere die gastrointestinalen UE sowie die Veränderung der Leberwerte, waren zwar teilweise vom CTCAE-Grad \geq 3 und somit formal schwer, in der Regel jedoch nach Absetzen rasch wieder abklingend und selbstlimitierend. Inwieweit diese UE tatsächlich als „schwer“ im engeren Sinne (z. B. aufgrund von bleibenden Schäden/Beeinträchtigung, vermehrten Krankenhauseinweisungen, zusätzlicher ärztlicher Betreuung) zu werten sind, erscheint aus Sicht der AkdÄ fraglich.</p> <p>Die UE sind aus Sicht der AkdÄ dann als relevant für die Gesamtbeurteilung einzustufen, wenn sie messbar zu einer Verschlechterung der Lebensqualität geführt haben oder bei einem Teil der Patienten lang anhaltende Schäden verursacht haben. Beides ist nicht der Fall, wobei die Rate der UE mit bleibenden oder langdauernden Folgen vom pU nicht getrennt ausgewertet wird. Die Daten zur Lebensqualität bieten aber zumindest keine Hinweise auf deutlich stärkere Beeinträchtigung durch Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Vorteil von Bosutinib bezüglich der Augensymptomatik ist aus Sicht der AkdÄ klinisch nicht relevant, da Periorbitalödeme von den Patienten meistens gut toleriert werden. Dies gilt auch für Ödeme, da sie meist vom Grad ≤ 2 sind.</p> <p>Unter Bosutinib gab es in beiden Studien mehr Therapieabbrüche aufgrund von UE, jedoch unter Imatinib mehr Therapieabbrüche wegen unzureichenden Ansprechens.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>In der Zusammenschau der Daten liegen aufgrund der schnelleren molekularen Remission – deren genaue Bedeutung zurzeit unklar ist – indirekte Anhaltspunkte für einen möglichen Zusatznutzen von Bosutinib bezüglich patientenrelevanter Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte vor. Das genaue Ausmaß dieses Zusatznutzens lässt sich anhand der vorgelegten Daten jedoch nicht abschließend bewerten. Es liegt eine mäßige Ergebnissicherheit vor aufgrund der Ergebnisse einer RCT mit hohem Verzerrungspotenzial und Betrachtung von Surrogatendpunkten.</p> <p>Aufgrund des hohen Schadenspotenzials liegen Anhaltspunkte für einen geringeren Nutzen von Bosutinib vor. Auch hierzu ist die Ergebnissicherheit als mäßig einzustufen.</p> <p>Bei Gegenüberstellung der positiven und negativen Aspekte kommt die AkdÄ zu dem Schluss, dass für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib kein Zusatznutzen besteht. Die AkdÄ stimmt damit nicht der Bewertung des IQWiG zu.</p> <p>Die AkdÄ empfiehlt eine Befristung des Beschlusses, um die endgültigen Ergebnisse der BFORE-Studie für die erneute Nutzenbe-</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wertung einbeziehen zu können.	
	<p>Fazit</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ besteht für Bosutinib im Vergleich zur ZVT des G-BA bei neu diagnostizierter Ph+ CML kein Zusatznutzen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R et al.: The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood 2016; 127: 2391-2405.
2. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Leukaemien/leukaemien_inhalt.html. Letzter Zugriff: 14. September 2018.
3. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie e. V. (DGHO): Leitlinie: Chronische Myeloische Leukämie (CML); Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hamatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juni 2018.
4. Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation "Bosulif® 100/ 400/ 500 mg Filmtabletten". Stand: August 2018.
5. European Medicines Agency (EMA): Bosulif® - Bosutinib: European Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). Procedure No. EMEA/H/C/002373, EMA/70979/2013. London, 17. Januar 2013.
6. European Medicines Agency (EMA): Bosulif® - Bosutinib: Withdrawal Assessment Report - Orphan Maintenance: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_report_on_maintenance_of_orphan_designation/human/002373/WC500248797.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). Treatment of chronic myeloid leukaemia EU/3/10/762 (EMA/OD/160/09), EMA/214220/2018. London, 23. April 2018.
7. 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). 17. Oktober 2013.

8. 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: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5106/2018-07-05_AM-RL-XII_Bosutinib_Aufhebung-Befristung_D-064_TrG.pdf (letzter Zugriff: 14. September 2018). 5. Juli 2018.
9. Radich JP, Deininger M, Abboud CN et al.: Chronic myeloid leukemia, Version 1.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw 2018; 16: 1108-1135.
10. Yun S, Vincelette ND, Segar JM et al.: Comparative effectiveness of newer tyrosine kinase inhibitors versus imatinib in the first-line treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia across risk groups: A systematic review and meta-analysis of eight randomized trials. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 2016; 16: e85-94.
11. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW et al.: Bosutinib versus Imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: Results from the randomized BFORE trial. J Clin Oncol 2018; 36: 231-237.
12. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A et al.: Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. Blood 2011; 118: 6760-6768.
13. Brummendorf 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 2015; 168: 69-81.
14. Douxfils J, Haguet H, Mullier F et al.: Association between BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia and cardiovascular events, major molecular response, and overall survival: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2016; 2(5): 625-632.
15. Gurion R, Raanani P, Vidal L et al.: First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2016; 55: 1077-1083.