



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

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

Bosutinib

Vom 21. Februar 2019

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	10
4. Verfahrensablauf	10
5. Beschluss.....	13
6. Anhang.....	17
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	17
B. Bewertungsverfahren	20
1. Bewertungsgrundlagen.....	20
2. Bewertungsentscheidung	20
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2 Nutzenbewertung	20
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	20
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	20
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	20
2.2.4 Therapiekosten.....	20
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	21
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	22
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	26
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	27
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	27
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	28
5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH.....	28

5.2	Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	43
5.3	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	49
5.4	Stellungnahme Novartis Pharma GmbH	54
5.5	Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	60
5.6	Stellungnahme Prof. Hochhaus	77
D.	Anlagen	85
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	85
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	96

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 folgende 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

Das Arzneimittel Bosulif® mit dem Wirkstoff Bosutinib wurde erstmalig als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen. Diese Zulassung als Orphan Drug erfolgte für das Anwendungsgebiet „Bosulif® ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.“.

Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA am 17. Oktober 2013 über die Nutzenbewertung von Bosutinib auf Basis der gesetzlichen Regelungen zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln zur Behandlung eines seltenen Leidens (§ 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V) beschlossen.

Im Verlauf des Zulassungsverfahrens für ein weiteres Anwendungsgebiet wurde die Orphan Designation für das Arzneimittel Bosulif® von Seiten des pharmazeutischen Unternehmers zurückgezogen. Mit Rücknahme der Orphan Designation aus dem Gemeinschaftsregister für Arzneimittel für seltene Leiden am 16. März 2018 erlosch der Status als Orphan Drug.

Infolge dessen wurde der pharmazeutische Unternehmer vom G-BA mit Schreiben vom 11. Juni 2018 aufgefordert, Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Abs. 1 bis 6 Verfo zu übermitteln und den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 29. August 2018, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, ein Dossier in entsprechender Anwendung der § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (Verfo) des G-BA zum Wirkstoff Bosutinib eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA (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 getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 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 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 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.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, ist:

1) für Patienten in der chronischen Phase

Ponatinib

2) für Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise

Ponatinib

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:

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. In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet kommen Arzneimittel mit den folgenden Wirkstoffen in Betracht: Busulfan, Cyclophosphamid, Hydroxycarbamid, Mitoxantron, Vindesin, Bosutinib, Ponatinib, Interferon alfa-2a und Interferon alfa-2b.

zu 2. Hinsichtlich nicht-medikamentöser Behandlungen kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich die allogene Stammzelltransplantation in Betracht. Patienten, für welche die allogene Stammzelltransplantation angezeigt ist, erhalten diese nach dem gegenwärtigen Stand der medizinischen Erkenntnisse regelhaft in allen drei Behandlungsphasen (chronische, akzelerierte Phase und Blastenkrise). Jedoch müssen die Patienten dafür in einem transplantierbaren Zustand sein, welcher ggf. erst durch Behandlung mit einem Tyrosinkinaseinhibitor im vorliegenden Anwendungsgebiet erreicht werden kann. Die allogene Stammzelltransplantation wird daher nicht als ein geeigneter Vergleich betrachtet. Der Einsatz der allogenen Stammzelltransplantation nach der Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren in den benannten Behandlungsphasen bleibt davon unberührt.

zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet von Bosutinib liegen folgende Beschlüsse des G-BA vor:

- Beschluss vom 17. Oktober 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Bosutinib
- Beschluss vom 23. Januar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V – Ponatinib.

zu 4. Das vorliegende Anwendungsgebiet beschreibt eine fortgeschrittene Therapiesituation, in der zugleich gängige Behandlungsoptionen nicht mehr infrage kommen. Die Evidenz zu den verbleibenden, infrage kommenden Behandlungsoptionen ist insgesamt limitiert.

Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist zunächst festzustellen, dass für die beschriebene Behandlungssituation keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt. Entsprechend unterschiedlicher Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien für die verschiedenen Behandlungsphasen werden die Patienten zunächst differenziert in Patienten in der

chronischen Behandlungsphase und Patienten in den fortgeschrittenen Behandlungsphasen (akzelerierte Phase und Blastenkrise).

Die Patienten in der chronischen Behandlungsphase, die bereits mit einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, können entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib weiterbehandelt werden. Demzufolge ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten in der chronischen Phase Ponatinib.

Entsprechend Leitlinienempfehlungen sollen Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise nach Tyrosinkinaseinhibitor-Vorbehandlung zunächst mit einem alternativen Tyrosinkinaseinhibitor behandelt werden. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen im Anwendungsgebiet von Bosutinib kann auch für diese Patienten entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel der Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.

Weiterhin soll in fortgeschrittenen Phasen der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (akzelerierte Phase und Blastenkrise) bei entsprechend geeigneten Patienten in jedem Fall die Option der allogenen Stammzelltransplantation erwogen werden. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten in der chronischen Phase nach Therapieversagen unter Tyrosinkinaseinhibitoren. Somit ist für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation zu prüfen.

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

Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die Gruppe der „Patienten in der chronischen Phase“ wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„a) *Patienten, die für Ponatinib infrage kommen*

– Ponatinib

b) *Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen*

– Interferon alfa“

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten vorgetragen, dass eine Therapie mit Interferon alfa nur noch in äußerst seltenen Fällen durchgeführt wird und für diese Therapieentscheidung eine Eignung bzw. Nicht-Eignung für Ponatinib zudem nicht maßgeblich sei.

Unter Berücksichtigung dieser Stellungnahmen wird Interferon alfa nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem vorliegenden Beschluss festgelegt, womit auch die Unterteilung nach „Patienten, die für Ponatinib infrage kommen“ und „Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen“ entfällt.

Diese Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat keine Auswirkungen auf die vorliegende Bewertung des Zusatznutzens, noch macht diese eine erneute Durchführung der Nutzenbewertung erforderlich.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

- 1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bosutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie 3160A4-200-WW dar. Von den 570 eingeschlossenen Patienten entsprechen nur 73 Patienten dem vorliegenden Anwendungsgebiet (chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenkrise). Im Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist darüber hinaus die Studie 3160A4-2203. Für diese stellt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse dar und begründet dies mit der geringen Patientenzahl (n=3).

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige Studien, welche keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber Ponatinib ist somit nicht belegt.

- 2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Bosutinib wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie 3160A4-200-WW dar. Von den 570 eingeschlossenen Patienten entsprechen nur 73 Patienten dem vorliegenden Anwendungsgebiet (chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenkrise). Im Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist darüber hinaus die Studie 3160A4-2203. Für diese stellt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse dar und begründet dies mit der geringen Patientenzahl (n=3).

Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige Studien, welche keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber Ponatinib ist somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Bosutinib im Anwendungsgebiet: „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“ aufgrund der Aufhebung des Orphan Drug-Status.

Das Arzneimittel weist eine bedingte Zulassung (Conditional Approval) auf.

Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:

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

2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK)

Für beide Patientengruppen wurde der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Ponatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse einer einarmigen Studie vorgelegt. Ein Vergleich gegenüber Ponatinib ist nicht möglich. Im Ergebnis wird festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für beide Patientengruppen nicht belegt ist.

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

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

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie zusätzlich, zur Zuordnung der Patientenzahlen in die Krankheitsphasen, die Berechnung des IQWiG aus der Dossierbewertung zugrunde gelegt. Es ist davon auszugehen, dass die Prävalenzdaten eine Überschätzung darstellen. Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, welche sowohl die Verteilung auf die Krankheitsphasen als auch die Übergangsraten zwischen den Therapielinien betrifft. Auch der ermittelte Anteil der Patienten, für welche Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Therapieoption erachtet wird, ist mit Unsicherheiten behaftet. Hier ist von einer Unterschätzung auszugehen. Insgesamt stellen die Angaben tendenziell eine Obergrenze dar.

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: 7. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2019).

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.

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/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation 1) und 2)				
Ponatinib	Kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Bosutinib	500 mg	500 mg	1 x 500 mg	365	365 x 500 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation 1) und 2)					
Ponatinib	45 mg	45 mg	1 x 45 mg	365	365 x 45 mg

Kosten:

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	4.347,27 €	1,77 €	0,00 €	4.345,50 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ponatinib	30 FTA	6.693,73 €	1,77 €	379,01 €	6.312,95 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019

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. Bürokratiekosten

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.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat mit Schreiben vom 21. März 2018, eingegangen am 22. März 2018, eine Beratung nach § 8 AM-NutzenV unter anderem zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 12. Juni 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das Beratungsgespräch fand am 22. Juni 2018 statt.

Am 29. August 2018 hat der pharmazeutische Unternehmer fristgerecht, d.h. innerhalb von drei Monaten nach Erhalt der Aufforderung des G-BA, in entsprechender Anwendung der

§ 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V i.V.m. 5. Kapitel § 8 Nr. 6 und § 12 Nr. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. August 2018 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 28. November 2018 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Dezember 2018.

Die mündliche Anhörung fand am 7. Januar 2019 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 12. Februar 2019 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. Juni 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Januar 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	15. Januar 2019 5. Februar 2019	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	12. Februar 2019	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	21. Februar 2019	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Bosutinib (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan Drug-Status)**

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Januar 2019 (BAnz AT 25.03.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Bosutinib gemäß Beschluss vom 17. Oktober 2013 (BAnz AT 14.11.2013 B5) in der Fassung des Beschlusses vom 5. Juli 2018 werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib gemäß dem Beschluss vom 22. November 2018 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

Bosutinib

Beschluss vom: 21. Februar 2019
In Kraft getreten am: 21. Februar 2019
BANz AT 04.04.2019 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2013):

Bosulif 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ponatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

- 2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ponatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- 2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

- 1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

ca. 270 bis 280 Patienten

- 2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

ca. 270 bis 280 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: 7. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden und für die Ponatinib infrage kommt

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	56.646,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ponatinib	76.807,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

- 2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	56.646,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ponatinib	76.807,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

II. Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 4. April 2019
BANz AT 04.04.2019 B3
Seite 1 von 3

Bundesministerium für Gesundheit

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

Vom 21. Februar 2019

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 21. Februar 2019 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. Januar 2019 (BANz AT 25.03.2019 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Bosutinib gemäß Beschluss vom 17. Oktober 2013 (BANz AT 14.11.2013 B5) in der Fassung des Beschlusses vom 5. Juli 2018 werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Bosutinib gemäß dem Beschluss vom 22. November 2018 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Bosutinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 27. März 2013):

Bosulif 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.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

- 1) *Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden*

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ponatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



- 2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzele-rierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Ponatinib

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Bosutinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

- 1) *Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden*

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

- 2) *Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzele-rierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden*

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

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

- 1) *Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden*

ca. 270 bis 280 Patienten

- 2) *Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzele-rierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden*

ca. 270 bis 280 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: 7. Januar 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/bosulif-epar-product-information_de.pdf

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

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und die Fachinformation, falls erforderlich, aktualisieren.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

- 1) *Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden und für die Ponatinib infrage kommt*

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	56 646,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ponatinib	76 807,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

- 2) *Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der akzele-rierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) der Erkrankung, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden*



Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib	56 646,70 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Ponatinib	76 807,56 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2019)

II.

Der Beschluss tritt vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 21. Februar 2019 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 21. Februar 2019

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. August 2018 ein Dossier zum Wirkstoff Bosutinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Dezember 2018 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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 Patienten-gruppen"

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 (Aufhebung des Orphan-Drug-Status) - Gemeinsamer Bundesausschuss Seite 1 von 4
Sie sind hier:

- [Startseite /](#)
- [Informationsarchiv /](#)
- [Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (Aufhebung des Orphan-Drug-Status)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Bosutinib (Aufhebung des Orphan-Drug-Status)

Steckbrief

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

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2018
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.12.2018
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.12.2018
- **Beschlussfassung:** Ende Februar 2019
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-377)

- [Modul 1 \(782,0 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2517/2018-08-29_Modul1_Bosutinib.pdf)
- [Modul 2 \(668,3 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2518/2018-08-29_Modul2_Bosutinib.pdf)
- [Modul 3 \(1,5 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2519/2018-08-29_Modul3A_Bosutinib.pdf)
- [Modul 4 \(3,8 MB, PDF\)](#)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/383/>

03.12.2018

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (973,1 kB, PDF)

(https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2522/2018-09-01_Informationen-zVT_Bosutinib_D-377.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Bosutinib (Bosulif®)

Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, ist:

1. für Patienten in der chronischen Phase

a) Patienten, die für Ponatinib infrage kommen

Ponatinib

b) Patienten, die nicht für Ponatinib in Frage kommen

Interferon-alfa

2. für Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise

Ponatinib

Stand der Information: Juni 2018

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 03.12.2018 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(304,5 kB, PDF\)](#)

(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-2521/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-377.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.12.2018
- Mündliche Anhörung: 07.01.2019
Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 [per E-Mail](#)

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/) (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. 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 **24.12.2018** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/> (<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/>). Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>?

[subject=Stellungnahme%20-%20Bosutinib%20-%202018-09-01-D-377](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de?subject=Stellungnahme%20-%20Bosutinib%20-%202018-09-01-D-377)) mit Betreffzeile

Stellungnahme - Bosutinib - 2018-09-01-D-377). 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 07.01.2019 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 31.12.2018 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de

(<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Ende Februar 2019). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.05.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/68/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/68/>)
- [Verfahren vom 01.06.2018 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/367/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/367/>)

[Inhalte drucken](#) [Letzte Änderungen](#) ([als RSS-Feed](#))

- [Impressum](#)
- [Kontakt](#)
- [FAQ](#)
- [Sitemap](#)
- [Datenschutz](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 07.01.2019 um 10.00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Pfizer Pharma GmbH	21.12.2018
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	12.12.2018
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	21.12.2018
Novartis Pharma GmbH	19.12.2018
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.	24.12.2019
Prof. Dr. Andreas Hochhaus Universitätsklinikum Jena	24.12.2018

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
Pfizer Pharma GmbH						
Strunz, Fr. Dr. rer. nat.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Bernhardt, Dr. rer. nat.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Siebert, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schmitter Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bahr, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH						
Holder, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Feuerbach, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.						
le Coutre, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein
Wörmann, Hr. Prof. Dr. med.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme Pfizer Pharma GmbH

Datum	21. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif®)
Stellungnahme von	<i>PFIZER PHARMA GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bosutinib ist ein hochwirksamer und gut verträglicher Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) der 2. Generation, der seit 2013 für die Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, zugelassen ist [1]. Die Erstzulassung von Bosutinib im Jahr 2013 erfolgte mit einer Orphan Drug Designation (ODD) auf Grundlage des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses, der für eine Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke im Rahmen der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200WW (B1871007; im Folgenden nur noch 3160A4-200 genannt) identifiziert wurde [2]. In seiner damaligen Nutzenbewertung stellte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Bosutinib im Anwendungsgebiet fest [3]. In Folge einer Zulassungserweiterung steht Bosutinib seit dem 23. April 2018 auch für Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zur Verfügung und war somit erst vor kurzem Gegenstand einer Nutzenbewertung. Eine entsprechende finale Beschlussfassung durch den G-BA erfolgte am 22. November 2018 [4].</p> <p>Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung zur Anwendung von Bosutinib in der neu diagnostizierten Ph⁺ CML in der CP wurde die ODD von Pfizer Limited zurückgezogen. Infolgedessen erfolgte vom G-BA die Aufforderung der Einreichung eines neuen Dossiers zur Nutzenbewertung für das Anwendungsgebiet der</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erwachsenen mit 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. In 90-95 % der Fälle wird die chronische myeloische Leukämie (CML) in der CP diagnostiziert. Oft handelt es sich dabei um einen Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung, da bei 50 % der Patienten die CP asymptomatisch verläuft [5]. Bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung werden u. a. Fatigue, Abgeschlagenheit, Schwäche, Gewichtsverlust, Unwohlsein oder Übelkeit, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden infolge einer Anämie und/ oder Vergrößerung der Milz beobachtet [5]. Unbehandelt schreitet die CP nach einer medianen Dauer von 3-5 Jahren in die AP und von der AP nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die terminale BK fort [6, 7]. Die mediane Dauer vom Eintritt in die BK bis zum Tod beträgt unbehandelt 6-9 Monate [6].</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 [6, 8]. Die molekular zielgerichtete Inhibition der leukämischen Stammzelle mittels TKI führt zu einer Reduktion der Krankheitsaktivität, deren Bedeutung von allen aktiven Forschergruppen in Klinik und Wissenschaft betont wird [9-11]. Durch die Einführung zielgerichteter TKI konnte die Behandlung der CML revolutioniert werden. Aktuell stehen der Erstgenerations-TKI Imatinib, die Zweitgenerations-TKI Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib und der Drittgenerations-TKI Ponatinib für die Therapie zur Verfügung [1, 12-15]. Ein Ansprechen auf die Therapie erfolgt unter den Zweitgenerations-TKI beispielsweise schneller und – im Hinblick auf das molekulare Ansprechen – auch tiefer als unter Imatinib [8, 16].</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei optimalem Ansprechen auf die Therapie konnte so eine tödliche Erkrankung in eine (für die Mehrzahl der Patienten) chronische Erkrankung mit einer guten Langzeitprognose gewandelt werden. Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85-95 % in der Erstlinienbehandlung in der CP zeigt die TKI-Therapie eine klare Überlegenheit gegenüber anderen Therapieverfahren, wie beispielsweise der Behandlung mit unspezifisch oder immunmodulatorisch wirksamen Substanzen (z. B. Interferon alfa). Eine TKI-Therapie ist gemäß deutscher und europäischer Leitlinien in allen Fällen einer Therapie mit unspezifisch wirksamen oder immunmodulierenden Substanzen (z. B. Interferon alfa) vorzuziehen [5, 8, 16]. Somit bilden TKI heutzutage den Goldstandard der CML-Therapie und werden dementsprechend auch in den Leitlinien der deutschen und europäischen Fachgesellschaften als Therapie der Wahl in allen Phasen der CML empfohlen [5, 8, 16].</p> <p>Trotz ihrer hohen Effektivität kann die TKI-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten oder Resistenzbildung versagen und das Ziel der Krankheitsremission gefährden. Ein Therapieversagen, z. B. in Form des Nichterreichens oder Verlustes des optimalen Ansprechens auf die TKI-Therapie, bedingt ein rasches Absetzen des betreffenden TKI und den Wechsel auf einen alternativen TKI entsprechend Mutationsprofil, Zytogenetik und Nebenwirkungsprofil des TKI bzw. bestehender Komorbiditäten [8]. Im Anwendungsgebiet der CML besteht somit ein Bedarf an wirksamen und verträglichen Arzneimitteln, die eine Fortführung der als Goldstandard geltenden TKI-Therapie ermöglichen. Ohne weitere wirksame Therapien haben die Patienten im Anwendungsgebiet keine langfristigen Überlebenschancen, da die verfügbaren unspezifischen bzw. immunmodulierenden Therapien (z. B. Interferon alfa) meist den natürlichen Krankheitsverlauf der CML (d. h.</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die Progression von der CP bis in die tödliche BK) nur verlangsamen, im Gegensatz zu den TKI jedoch nicht aufhalten.</p> <p>Im vorliegenden Anwendungsgebiet für Bosutinib sind die Patienten zum Teil stark vorthera­piert und haben die verfügbaren TKI-Therapien fast komplett ausgeschöpft: Bei diesen Patienten ist nach Behandlung mit mindestens einem TKI bekannt, dass aufgrund von Unverträglichkeiten bzw. Komorbiditäten und/ oder vorliegenden Resistenzen, die TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden. Die Kriterien für die Definition dieser Patienten, die im Rahmen der Erstzulassung von Bosutinib als Patienten mit einer medizinischen Versorgungslücke bezeichnet wurden (im Folgenden als „Zulassungspopulation“ bezeichnet), wurden in Zusammenarbeit mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) definiert [2].</p> <p>Neben Bosutinib steht den Patienten der Zulassungspopulation für die Fortführung der TKI-Therapie nur noch der TKI Ponatinib zur Verfügung [14]. Beide TKI unterscheiden sich hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils, welches den Leitlinien zufolge zusammen mit dem Therapieziel, dem Alter der Patienten und patientenindividuellen Komorbiditäten bei der Wahl der Therapie beachtet werden sollte [5, 8]. Typisch für die Bosutinib-Behandlung sind z. B. erhöhte Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö), die allerdings gut durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung kontrolliert werden können [1, 17]. Für die Ponatinib-Behandlung wurden sowohl in der Zulassungsstudie von Ponatinib, als auch in einer vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie mit Ponatinib schwere arterielle Gefäßkomplikationen mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verschlusskrankheiten beobachtet [8, 18, 19].</p> <p>Bosutinib und Ponatinib sind somit die einzigen relevanten Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet. Für einen Teil der Patienten stellt Bosutinib gleichzeitig die letzte verfügbare TKI-Option dar. Patienten, die eine TKI-Therapie aufgrund von Unverträglichkeiten abbrechen, können wegen des spezifischen Sicherheitsprofils und der allgemein guten Verträglichkeit mit Bosutinib wirksam therapiert werden. Auch die EMA stellte im Rahmen des Zulassungsprozess fest, dass das Sicherheitsprofil von Bosutinib in Anbetracht der Tatsache, dass es bei diesen Patienten die letzte wirksame Behandlungsoption darstellt, akzeptabel ist. Zum finalen Datenschnitt der Studie 3160A4-200 entsprach das Nebenwirkungsspektrum dem bereits zuvor beschriebenen und bekannten Sicherheitsprofil von Bosutinib. Bosutinib steht seit der Zulassung im Jahr 2013 in der klinischen Praxis zur Verfügung und aus dem klinischen Alltag ist bekannt, dass die Nebenwirkungen in der Regel handhabbar sind. So ermöglicht die Aufklärung der Patienten über das Auftreten der für die Bosutinib-Behandlung typischen Ereignisse (z. B. Diarrhö), oder aber auch vorbereitende Maßnahmen, eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkungen.</p> <p>Unter Bosutinib erreichte ein Teil der Patienten der Zulassungspopulation in der Studie 3160A4-200 ein hämatologisches, zytogenetisches und/ oder molekulares Ansprechen. Bei einem tolerierbaren Nebenwirkungsspektrum, welches zum finalen Datenschnitt der Studie 3160A4-200 dem bereits zuvor beschriebenen Sicherheitsprofil von Bosutinib entsprach, war die Rate der Transformationsereignisse in die AP und die BK gering.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung stellt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf Basis der</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200 keinen Zusatznutzen für Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet fest und folgt damit der Einschätzung der PFIZER PHARMA GmbH [20]. In Ermangelung vergleichender Studien zu Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet wird die Nutzenbewertung erneut auf der Basis einarmiger Studien durchgeführt, und hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Bosutinib kein Zusatznutzen belegt werden.</p> <p>Dennoch stellt Bosutinib eine relevante und wirksame Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet dar, da durch Bosutinib eine medizinische Versorgungslücke geschlossen werden kann. Um diesen patientenrelevanten Aspekt im Hinblick auf einen ungedeckten medizinischen Bedarf zu bewerten, sind der natürliche Krankheitsverlauf bei Patienten im Anwendungsgebiet und die noch verbleibenden und verfügbaren Therapieoptionen zu berücksichtigen. Auf dieser Basis sieht die PFIZER PHARMA GmbH im Anwendungsgebiet von Bosutinib eine Therapielücke bzw. einen therapeutischen Bedarf, der durch Bosutinib gedeckt werden kann. Bosutinib ermöglicht den Patienten im Anwendungsgebiet weiterhin mit einer als Goldstandard geltenden, zielgerichteten Therapiemodalität behandelt zu werden und die natürliche Progression der CML zu stoppen. In der klinischen Praxis hat sich der Einsatz von Bosutinib bewährt und entsprechend hat die Behandlung mit Bosutinib auch übergreifend Einzug in die deutschen, europäischen und amerikanischen Leitlinien gefunden [5, 8, 16, 21]. Für viele Patienten stellt Bosutinib die letzte Therapiemöglichkeit dar, da eine Behandlung</p>	

Stellungnehmer: PFIZER PHARMA GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit Ponatinib möglicherweise nicht infrage kommt und eine Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen, wie z. B. Interferon alfa, den natürlichen Krankheitsverlauf im Gegensatz zur TKI-Therapie nicht bremst, sondern nur verlangsamt. Bosutinib erweitert das Spektrum der verfügbaren TKI um eine hoch wirksame Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil, die sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren des einzelnen Patienten einsetzen lässt, und hilft so, den nach wie vor bestehenden therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapeutika zu decken.</p> <p>Vor diesem Hintergrund sieht die PFIZER PHARMA GmbH einen medizinischen Nutzen für Bosutinib. Allerdings ist hinsichtlich der vorliegenden Evidenz der Studie 3160A4-200 die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Bosutinib kein Zusatznutzen belegt werden.</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. 8 S. 17-18	<p>Fehlende Differenzierung der Studien- und Zielpopulation</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>„[...] Der Fragestellung des pU wird gefolgt. Allerdings gibt der pU für Fragestellung 1 der vorliegenden Nutzenbewertung an, keine Differenzierung der Studienpopulation danach vorzunehmen, ob eine Behandlung mit Ponatinib angezeigt ist oder nicht. Ob dieses Vorgehen angemessen ist, wäre anhand der zu bewertenden Studien zu prüfen.“</p> <p>„Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in den verschiedenen Krankheitsphasen und in Abhängigkeit davon, ob Ponatinib für diejenigen in der chronischen Phase infrage kommt oder nicht, macht der pU keine Angaben. [...] Anhand der Angaben des pU lässt sich nicht beziffern, für wie viele Patientinnen und Patienten in der chronischen Phase Ponatinib infrage kommt oder nicht.“</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Am 22. Juni 2018 fand ein Beratungsgespräch beim G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt. Für Patienten in der CP, die nicht für eine Behandlung mit Ponatinib infrage kommen, hat der G-BA Interferon alfa als zVT im Anwendungsgebiet benannt, und für Patienten in der CP, die für eine Ponatinib-</p>	<p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für die Gruppe der „Patienten in der chronischen Phase“ wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p>„a) Patienten, die für Ponatinib infrage kommen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Ponatinib <p>b) Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen</p> <ul style="list-style-type: none"> – Interferon alfa“ <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten vorgetragen, dass eine Therapie mit Interferon alfa nur noch in äußerst seltenen Fällen durchgeführt wird und für diese Therapieentscheidung eine Eignung bzw. Nicht-Eignung für Ponatinib zudem nicht maßgeblich sei.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Stellungnahmen wird Interferon alfa nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem vorliegenden Beschluss festgelegt, womit auch die Unterteilung nach „Patienten, die für Ponatinib infrage kommen“ und „Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen“ entfällt.</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>Behandlung infrage kommen, sowie für Patienten in der AP und BK, Ponatinib [22]. Der G-BA erläutert, dass die Eignung für eine Therapie mit Ponatinib „unter anderem über Kriterien wie das Nebenwirkungsspektrum, die Morbidität der Patienten und das zytogenetische und molekularbiologische Ansprechen in Abhängigkeit von der Anzahl der TKI-Vortherapien bestimmt werden“ kann [22].</p> <p>In der Fachinformation von Ponatinib wird auf die individuelle Patientenbewertung verwiesen. Die Fachinformation weist darauf hin, dass vor Beginn der Behandlung mit Ponatinib der kardiovaskuläre Status des Patienten beurteilt und während der Therapie mit Ponatinib weiterhin überwacht werden sollte. Bei Patienten, die in der Vergangenheit einen Herzinfarkt, eine Revaskularisation oder einen Schlaganfall hatten, sollte Ponatinib nicht eingesetzt werden, es sei denn der mögliche Nutzen der Behandlung überwiegt das potenzielle Risiko [14]. Eine klare Abgrenzung der Patienten in der CP, die für die Behandlung mit Ponatinib nicht infrage kommen, ist derzeit aufgrund der unklaren Trennschärfe somit nicht möglich, da auch bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren der behandelnde Arzt eine Therapie mit Ponatinib durchaus in Erwägung ziehen kann.</p> <p>Im Gegensatz zu Bosutinib, wo im Rahmen des Zulassungsverfahrens in Zusammenarbeit mit der EMA Kriterien zur Nichteignung für die Therapie mit den drei TKI Imatinib, Nilotinib</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>und Dasatinib definiert wurden [2], existieren bisher keine festen Kriterien, die eine klare Abgrenzung der Patienten erlauben, die sich für eine Therapie mit Ponatinib eignen bzw. nicht eignen.</p> <p>Ohne diese Kriterien kann keine Abgrenzung und somit auch keine abschließende Abschätzung erfolgen, wie viele Patienten in der CP für eine Behandlung mit Ponatinib im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht infrage kommen und entsprechend eine Therapie mit Interferon alfa erhalten müssten. In diesem Zusammenhang ist zusätzlich anzumerken, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet für den deutschen Versorgungskontext keine Daten zur Anzahl an Patienten vorliegen, die noch mit Interferon alfa therapiert werden. Dieser Anteil an Patienten wird jedoch als niedrig geschätzt. Diese Einschätzung wird wie folgt begründet:</p> <p>Die TKI-Therapie hat die Behandlung in allen Phasen der CML revolutioniert. Vor allem in der CP sind TKI mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85-95 % den unspezifisch wirksamen bzw. immunmodulatorischen Behandlungen wie Interferon alfa klar überlegen [5]. Entsprechend hat sich die TKI-Therapie in deutschen, europäischen und auch amerikanischen Leitlinien als Goldstandard in allen Phasen der CML etabliert [5, 8, 16, 21]. Die Monotherapie mit Interferon alfa hat seit der Einführung zielgerichteter TKI zunehmend an Bedeutung verloren und findet in den Leitlinien so gut wie keine Erwähnung mehr [5, 8, 16, 21]. Lediglich die Leitlinie des European LeukemiaNet erwähnt, dass</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>eine Monotherapie mit Interferon alfa in den seltenen Fällen indiziert sein kann, in denen kein TKI eingesetzt werden kann [16]. Allerdings stimmt diese Situation nicht mit dem vorliegenden Anwendungsgebiet überein, da Patienten die für eine Behandlung mit Ponatinib nicht infrage kommen, immer noch mit Bosutinib behandelt werden können. Die Patienten erhalten in diesem Fall eher eine Behandlung mit Bosutinib als mit Interferon alfa, da alle Leitlinien in dieser Situation eine klare Empfehlung aussprechen: Eine TKI-Therapie ist aufgrund ihrer Wirksamkeit einer Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen jederzeit vorzuziehen [5, 8, 16, 21]. Bosutinib hat sich entsprechend seit der Einführung im Jahr 2013 im vorliegenden Anwendungsgebiet in der deutschen Versorgung etabliert und hat sich in allen Leitlinien als klare Empfehlung gegenüber einer Therapie mit Interferon alfa durchgesetzt [5, 8, 16, 21]. Somit ist davon auszugehen, dass der größte Anteil an Patienten in der CP, die nicht mit Ponatinib behandelt werden können, im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht mit Interferon alfa, sondern mit Bosutinib behandelt wird.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Definition von Patienten in der CP, die für eine Behandlung mit Ponatinib nicht infrage kommen, derzeit nicht möglich ist. Grund hierfür ist das Fehlen definierter Kriterien für eine mögliche Nichteignung. Auch kann der Anteil dieser Patienten nicht abschließend über den Anteil an CML-Patienten definiert werden, die in Deutschland mit Interferon alfa behandelt werden. Die Monotherapie mit Interferon</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>alfa hat seit der Einführung zielgerichteter TKI zunehmend an Bedeutung verloren und findet in den Leitlinien so gut wie keine Erwähnung mehr, sodass von einer äußerst niedrigen Anzahl an Patienten auszugehen ist die mit dieser Therapiemodalität behandelt werden.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Bis zur Festlegung klarer Kriterien für die Definition von Patienten, die für eine Behandlung mit Ponatinib nicht infrage kommen, sollten die Patienten in der CP vorläufig in ihrer Gesamtzahl betrachtet werden.</p>	
S. 13	<p>Daten zu patientenrelevanten Endpunkten</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p><i>„Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die PFIZER PHARMA GmbH möchte anmerken dass die im Dossier dargestellten Daten zu patientenrelevanten Endpunkten dem finalen Datenschnitt der Studie 3160A4-200 entsprechen. Weitere Datenschnitte und somit zusätzliche Daten zu patientenrelevanten Endpunkten sind nicht zu erwarten.</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2018. 2018.
2. European Medicines Agency. Assessment Report Bosulif. International non-proprietary name: bosutinib. Procedure No. EMEA/H/C/002373. 2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf. [Zugriff am: 12.12.2018]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.12.2018]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Bosutinib (neues Anwendungsgebiet: neu diagnostizierte Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie in der chronischen Phase). Vom 22. November 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5449/2018-11-22_AM-RL-XII_Bosutinib_D-355_TrG.pdf. [Zugriff am: 12.12.2018]
5. 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. Epub 2017/09/09.
6. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. Arzneimitteltherapie. 2016;34(1/2):3-12.
7. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. Dtsch Arztebl Int. 2010;107(7):114-21. Epub 2010/03/12.
8. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 12.12.2018]
9. 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. Epub 2012/03/27.
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. Epub 2011/11/10.
11. Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. Blood Rev. 2011;25(3):139-46. Epub 2011/03/23.
12. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tasigna® (Nilotinib) 50/200 mg Hartkapseln. Stand der Information: Juli 2018. 2018.

13. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL® (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Juli 2018. 2018.
14. Incyte Biosciences Distribution BV. Fachinformation zu Iclusig® (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2018. 2018.
15. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Glivec® (Imatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2018. 2018.
16. 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. Epub 2013/06/28.
17. Pfizer Inc. CTD 2.5 Clinical Overview - Bosutinib. 2011.
18. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, le Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Ponatinib efficacy and safety in Philadelphia chromosome-positive leukemia: final 5-year results of the phase 2 PACE trial. *Blood*. 2018;132(4):393-404. Epub 2018/03/24.
19. Lipton JH, Chuah C, Guerci-Bresler A, Rosti G, Simpson D, Assouline S, et al. Ponatinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukaemia: an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(5):612-21. Epub 2016/04/17.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 682. Bosutinib (vorbehandelte chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2521/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Bosutinib_D-377.pdf. [Zugriff am: 04.12.2018]
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) - Chronic Myeloid Leukemia. Version 4.2018 - January 24, 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml_blocks.pdf. [Zugriff am: 12.12.2018]
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-060. 2018.

5.2 Stellungnahme medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	12.12.2018
Stellungnahme zu	Bosutinib/Bosulif®, Vorgangsnummer: 2018-09-01-D-377
Stellungnahme von	medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Punkt 1: Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a, SGB V Vorgang 2018-B-060 Bosutinib, mit Stand Mai 18, listet als Vergleichstherapien nicht die erhältlichen Tyrosinkinaseinhibitoren Imatinib, Dasatinib, Nilotinib auf. In der Recherche und Synopse der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden üblicherweise alle zugelassenen Arzneimittel dieses Indikationsfeldes dargestellt. Bitte erläutern sie, unter diesem Gesichtspunkt, wieso keine Erwähnung von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib stattgefunden hat. [1]</p> <p>Punkt 2: Neubewertung des Wirkstoffes Bosutinib</p> <p>Wieso wurde das aktuell, laufende Verfahren nicht mit dem Verfahren: 2018-06-01-D355 gekoppelt?</p> <p>Bereits in diesem Verfahren wurde Bosutinib nicht als Orphan Drug gewertet.</p> <p>Punkt 3: Bitte erläutern Sie wieso Hydroxyurea nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie Verwendung findet? [1] Zu mindestens in der Patientengruppe 2 .1. b Patienten die nicht für Ponatinib in Frage kommen, ist Hydroxyurea eine mögliche Alternative.</p>	<p>Zu Punkt 1)</p> <p>Gegenstand der vorliegenden Bewertung ist das Anwendungsgebiet: „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 <u>und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden</u>“.</p> <p>Zu Punkt 2:</p> <p>Die Frage hat keinen direkten Bezug zur vorliegenden Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V</p> <p>Zu Punkt 3:</p> <p>Das vorliegende Anwendungsgebiet beschreibt eine fortgeschrittene Therapiesituation, in der zugleich gängige Behandlungsoptionen nicht mehr infrage kommen. Die Evidenz zu den verbleibenden, infrage kommenden Behandlungsoptionen ist insgesamt limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist zunächst festzustellen, dass für die beschriebene Behandlungssituation keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt. Entsprechend unterschiedlicher</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien für die verschiedenen Behandlungsphasen werden die Patienten zunächst differenziert in Patienten in der chronischen Behandlungsphase und Patienten in den fortgeschrittenen Behandlungsphasen (akzelerierte Phase und Blastenkrise).</p> <p>Die Patienten in der chronischen Behandlungsphase, die bereits mit einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, können entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib weiterbehandelt werden. Demzufolge ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten in der chronischen Phase Ponatinib.</p> <p>Entsprechend Leitlinienempfehlungen sollen Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise nach Tyrosinkinaseinhibitor-Vorbehandlung zunächst mit einem alternativen Tyrosinkinaseinhibitor behandelt werden. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen im Anwendungsgebiet von Bosutinib kann auch für diese Patienten entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel der Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Weiterhin soll in fortgeschrittenen Phasen der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (akzelerierte Phase und Blastenkrise) bei entsprechend geeigneten Patienten in jedem Fall die Option der allogenen</p>

Stellungnehmer: medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Stammzelltransplantation erwogen werden. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten in der chronischen Phase nach Therapieversagen unter Tyrosinkinaseinhibitoren. Somit ist für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation zu prüfen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Stand Mai 2018 [1]

5.3 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	21.12.2018
Stellungnahme zu	Bosutinib (Bosulif®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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 03.12.2018 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Bosutinib (Bosulif®) von Pfizer Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Die Nutzenbewertung zu Bosutinib bezog sich auf das erste zugelassene Anwendungsgebiet zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.</p> <p>In der ersten Nutzenbewertung von Bosutinib als Orphan Drug im Jahr 2013 stufte der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar ein. Aufgrund der Aufhebung des Orphan-Drug-Status im März 2018 hat der G-BA für das Anwendungsgebiet eine Neubewertung veranlasst. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legte der G-BA Ponatinib für (1a) für Patienten in der chronischen Phase, die für Ponatinib infrage kommen bzw. Interferon-alfa für (1b) Patienten, die nicht für Ponatinib in Frage kommen, fest. Für (2) Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise legte der G-BA</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ponatinib als zVT fest.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung unterscheidet das IQWiG drei Fragestellungen, die der zVT-Festlegung entsprechen und sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorliegende einarmige Zulassungsstudie wurde dabei als nicht verwertbar eingestuft.</p>	
<p>Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die Herleitung der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht hinreichend erklärt bzw. begründet wurde.</p> <p>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.“</p> <p>Um die Entscheidung des G-BA 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 werden zur Kenntnis genommen. Für die vorliegende Nutzenbewertung von Bosutinib nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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:

5.4 Stellungnahme Novartis Pharma GmbH

Datum	19. Dezember 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib / Bosulif®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Präambel:

Am 03.12.2018 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den IQWiG-Berichte – Nr. 682 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 03. Dezember 2018 die Nutzenbewertung des IQWiG zu Bosutinib, als Therapie bei Erwachsenen die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, veröffentlicht.</p> <p>Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass die Ableitung eines Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ponatinib oder Interferon-alpha aus einer einarmigen Studie heraus nicht möglich ist. Ein Zusatznutzen für Bosutinib ist damit nicht belegt. Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.</p> <p>Novartis stimmt dieser Einschätzung ebenfalls zu, möchte allerdings im Rahmen dieser Stellungnahme auf die besondere Situation in diesem speziellen Anwendungsgebiet und auf die Wichtigkeit der Vielzahl an potentiellen Therapieoptionen hinweisen.</p> <p>Gemäß Leitlinienempfehlung stehen zur Behandlung der CML neben Bosutinib die Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) Imatinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib zur Verfügung. Betroffenen Patienten stehen somit zahlreiche Therapieoptionen zur Verfügung, deren Auswahl auf Grundlage der Effektivität und des Nebenwirkungsspektrums unter Berücksichtigung der individuellen Risikofaktoren getroffen werden (1).</p> <p>Das im Rahmen der Nutzenbewertung betrachtete</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Bosutinib im Anwendungsgebiet: „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“ aufgrund der Aufhebung des Orphan Drug-Status.</p> <p>Das Arzneimittel weist eine bedingte Zulassung (Conditional Approval) auf.</p> <p>Für die Nutzenbewertung wurden zwei Patientengruppen unterschieden:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP)2) Erwachsene mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der akzelerierten Phase (AP) und in der Blastenkrise (BK) <p>Für beide Patientengruppen wurde der Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) Ponatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Der pharmazeutische Unternehmer hat für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse einer einarmigen Studie vorgelegt. Ein Vergleich gegenüber Ponatinib ist nicht möglich. Im Ergebnis wird</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet ist allerdings differenziert hiervon zu betrachten. Bei erwachsene Patienten, die bereits mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, ist die Anzahl an zugelassenen Behandlungsalternativen deutlich eingeschränkt und begrenzt sich neben Bosutinib lediglich auf den TKI Ponatinib (1). Wie im Modul 4 des pU bereits aufgeführt, betrifft dies schätzungsweise 530 bis 560 GKV-Versicherte in Deutschland (2).</p> <p>Vor diesem Hintergrund besteht bei Patienten, für die eine Therapie mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib kontraindiziert oder eine entsprechende Resistenz bzw. Intoleranz vorliegt oder die sich in der Blastenkrise befinden, ein großer therapeutischer Bedarf an weiteren Therapieoptionen. Dabei erweist sich insbesondere in späteren Therapielinien der medizinische Bedarf als besonders hoch, da die Rate von Patienten mit Therapieversagen nach jeder weiteren Therapielinie ansteigt. In der dritten Therapielinie wird der Anteil von Patienten mit Therapieversagen auf 80% geschätzt (3-6). Ebenso steigt die Mortalität von CML Patienten in der chronischen Phase, die mit den gängigen TKI behandelt werden, mit jeder Therapielinie an (7).</p> <p>Das Ausbleiben bzw. der Verlust des Ansprechens auf die Behandlung stellt eine unbedingte Indikation zum Therapiewechsel dar. Aufgrund der limitierten Anzahl an weiteren Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet, bestehen den Patienten nach Therapieversagen in der Folge oftmals keine</p>	<p>festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Bosutinib für beide Patientengruppen nicht belegt ist.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>weiteren Therapieoptionen zur Verfügung. Aus diesem Grund haben das Erreichen eines guten zytogenetischen Ansprechens und molekularen Ansprechens bzw. einer tiefen molekularen Remission eine herausragende Bedeutung und sind zentrale Therapieziele (3;8-9). Ebenso zeigen einige Studien, dass ein tiefes molekulares Ansprechen direkt mit einer verbesserten Prognose assoziiert ist (10-13).</p> <p>Zusammenfassend möchte Novartis im Rahmen dieser Stellungnahme festhalten, dass für Patienten, für die bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib keine geeignete Therapie darstellen, eine Vielzahl an Therapienalternativen mit einer hohen Rate an gutem zytogenetischen und molekularen Ansprechen dringend benötigt wird. Dabei sind insbesondere Therapien mit TKI, wie Bosutinib, anderen unspezifisch wirksamen Therapien, wie beispielsweise Interferon-alpha, eindeutig vorzuziehen (1).</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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. DGHO Onkopedia Leitlinien. Chronische Myeloische Leukämie (CML). Stand: Juni 2018 [abgerufen am 17.12.2018]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@view/html/index.html>.
2. Pfizer Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Bosutinib (Bosulif®) Modul 4. 2018 [abgerufen am 17.12.2018]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2520/2018-08-29_Modul4A_Bosutinib.pdf.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Chronic Myelogenous Leukemia. Version 1.2019, 2018 [abgerufen am 17.12.2018]. Abrufbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.
4. Akard LP, Albitar M, Hill CE, Pinilla-Ibarz J. The "hit hard and hit early" approach to the treatment of chronic myeloid leukemia: Implications of the updated national comprehensive cancer network clinical practice guidelines for routine practice. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2013;11(7):421-32.
5. Jabbour E, Kantarjian H, Cortes J. Use of second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia: an evolving treatment paradigm. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15(6):323-34.
6. Soverini S, Branford S, Nicolini FE, Talpaz M, Deininger MW, Martinelli G, et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res*. 2014;38(1):10-20.
7. Pearson E, McGarry L, Gala S, Nieset C, Nanavaty M, Mwamburi M, et al. Disease-related mortality exceeds treatment-related mortality in patients with chronic myeloid leukemia on second-line or later therapy. *Leuk Res*. 2016;43:1-8.
8. Baccarani M, Pileri S, Steegmann JL, Muller M, Soverini S, Dreyling M, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii72-7.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.

5.5 Stellungnahme der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Datum	24. 12. 2018
Stellungnahme zu	Bosutinib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																												
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die erneute Nutzenbewertung von Bosutinib (Bosulif®) bei vorbehandelten Patienten mit Philadelphia-Chromosompositiver (Ph+), chronischer myeloischer Leukämie (CML) erfolgt nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status. Bosutinib ist zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph+ CML in der chronischen Phase, der akzelerierten Phase und der Blastenkrise nach Vorbehandlung mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor und wenn Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Zwischenzeitlich wurde auch ein Verfahren zur Nutzenbewertung von Bosutinib in der Erstlinientherapie durchgeführt. Der G-BA hat Ponatinib oder Interferon alpha als zweckmäßige Vergleichstherapien in Abhängigkeit vom Krankheitsstadium festgelegt und das IQWiG mit der Dossierbewertung beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu identischen Bewertungen. Einen Überblick über die Bewertungsvorschläge von pharmazeutischem Unternehmer und IQWiG sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Bosutinib</p> <table border="1" data-bbox="150 986 1507 1315"> <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>Ergebnis-sicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnis-sicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Chronische Phase, für Ponatinib geeignet</td> <td>Ponatinib</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Chronische Phase, für Ponatinib nicht geeignet</td> <td>Interferon alpha</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Akzelerierte Phase oder Blastenkrise</td> <td>Ponatinib</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p>	Subgruppe	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	Chronische Phase, für Ponatinib geeignet	Ponatinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Chronische Phase, für Ponatinib nicht geeignet	Interferon alpha	nicht belegt	-	nicht belegt	-	Akzelerierte Phase oder Blastenkrise	Ponatinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppe			ZVT	pU		IQWiG																							
	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit		Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit																								
Chronische Phase, für Ponatinib geeignet	Ponatinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								
Chronische Phase, für Ponatinib nicht geeignet	Interferon alpha	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								
Akzelerierte Phase oder Blastenkrise	Ponatinib	nicht belegt	-	nicht belegt	-																								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bosutinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der zweiten Generation. Nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status wird Bosutinib neu bewertet bei Patienten nach Vorbehandlung mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor und wenn Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. • Wichtige Kriterien für die Therapieentscheidung bei diesen Patienten sind das Ansprechen auf die Vortherapie, das Vorliegen einer TKI-Resistenz, Komorbidität und das Nebenwirkungsrisiko. Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Behandlung. Dies weicht von der Festlegung des G-BA mit Begrenzung auf Posatinib und Interferon alpha ab. • Basis der frühen Nutzenbewertung sind 73 zulassungskonforme Patienten der nichtrandomisierten Zulassungsstudie 3160A4-200. • Bosutinib führt zu zytogenetischen und molekularen Remissionen, die Ansprechraten sind unterschiedlich in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus. Daten vergleichender Studien gegenüber anderen TKI liegen nicht vor. <p>Alle für die CML zugelassenen TKI haben ihr charakteristisches Nebenwirkungsprofil. Insbesondere für Patienten mit Vorliegen oder mit erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen ist Bosutinib eine wirksame, medikamentöse Alternative.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die chronische myeloische Leukämie (CML) gehört zu den hämatologischen Neoplasien. 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. Das Philadelphia-</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
<p>(Ph) Chromosom mit der BCR-ABL-Genfusion definiert diese Leukämie. Mit der Einführung von Imatinib wurde die Behandlung der CML revolutioniert. In allen Prognosegruppen und in jedem Alter wurde eine deutliche Überlegenheit von Imatinib gegenüber den zuvor durchgeführten Therapien beobachtet [1, 2]. Nachfolgend zugelassene Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) haben die Wirksamkeit weiter gesteigert. Zurzeit beträgt die jährliche Mortalität von CML-Patienten ca. 1,7%, weniger als die Hälfte der Todesfälle sind CML-assoziiert [3]. Damit hat sich die Lebenserwartung von CML-Patienten der der Normalbevölkerung fast angeglichen. Die Prävalenz der CML steigt bei konstanter Inzidenz an.</p>															
<p>3. Stand des Wissens</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"> - Imatinib (Glivec®, Generika) - Nilotinib (Tasigna®) - Dasatinib (Sprycel®) - Bosutinib (Bosulif®) - Ponatinib (Iclusig®) <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 von Studien zur Wirksamkeit neuer TKI versus Imatinib in der Erstlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengestellt.</p> <p>Tabelle 2: Wirksamkeit von Bosutinib bei vorbehandelten Patienten</p> <table border="1" data-bbox="152 1302 1505 1391"> <thead> <tr> <th>Autor</th> <th>Krankheitsphase</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N</th> <th>MCyR</th> <th>MMR¹</th> <th>ÜL²</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dossier</td> <td>alle</td> <td>Bosutinib</td> <td>73</td> <td>40,9</td> <td>16,9</td> <td>47,2</td> </tr> </tbody> </table>	Autor	Krankheitsphase	Neue Therapie	N	MCyR	MMR ¹	ÜL ²	Dossier	alle	Bosutinib	73	40,9	16,9	47,2	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Autor	Krankheitsphase	Neue Therapie	N	MCyR	MMR ¹	ÜL ²									
Dossier	alle	Bosutinib	73	40,9	16,9	47,2									

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	CP, Zweitlinie	Bosutinib	15			69,8
	CP, ≥ Drittlinie	Bosutinib	26			43,1
	AP	Bosutinib	15			50,2
	BK	Bosutinib	17			61,6
Cortes, 2016 [6]	CP, ≥ Drittlinie	Bosutinib 500 mg	119	40		78
<p>¹ MMR – Majore (gute) molekulare Remission, in %; ² ÜL – Überlebenszeit, in Monaten; ³ grün für neue Therapie; ⁴ nach 5 Jahren; ⁵ nach 2 Jahren; ⁶ n. s. – nicht signifikant; ⁷ nach 4 Jahren;</p> <p>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 signifikant gegenüber Imatinib verbessern, hält die DGHO alle vier TKI als Erstlinientherapie für geeignet [1], siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Therapie der CML – Chronische Phase [1]</p>						

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD Start[V. a. CML] --> Fert[ggf. Fertilitätsberatung¹] Fert --> Hydro[ggf. Hydroxyurea²] Hydro --> Nachweis[BCR-ABL Nachweis] Nachweis -- oder --> Imatinib[Imatinib³ 400 (-800) mg/Tag] Nachweis -- oder --> Bosutinib1[Bosutinib³ 400 mg/Tag] Nachweis -- oder --> Dasatinib1[Dasatinib³ 100 mg/Tag] Nachweis -- oder --> Nilotinib1[Nilotinib³ 2x300 mg/Tag] Imatinib1 --> Problem[unzureichendes Ansprechen, Resistenz, Intoleranz⁴] Bosutinib1 --> Problem Dasatinib1 --> Problem Nilotinib1 --> Problem Problem --> Wechsel[TKI-Wechsel in Abhängigkeit von Erstlinien-TKI] Problem --> Mutation[T315I Mutation⁵] Wechsel -- oder --> Bosutinib2[Bosutinib 400-600 mg/Tag] Wechsel -- oder --> Dasatinib2[Dasatinib 100 mg/Tag] Wechsel -- oder --> Nilotinib2[Nilotinib 2x300-400 mg/Tag] Wechsel -- oder --> Ponatinib[Ponatinib (15-) 45 mg/Tag] Mutation --> Ponatinib Bosutinib2 --> Progress[Progress, Therapieversagen⁴] Dasatinib2 --> Progress Nilotinib2 --> Progress Ponatinib --> Progress Progress -- oder --> SZT[Allogene SZT⁶ bei Eignung und Spenderverfügbarkeit] Progress -- oder --> NichtVerabreichte[bisher nicht verabreichte TKI in Abhängigkeit von Mutationsstatus und Komorbidität] </pre>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ Fertilitätsberatung bei jungen Patienten mit Kinderwunsch mit der Frage der Spermien- oder Eizellenkryokonservierung, siehe auch Onkopedia Heranwachsende und Junge Erwachsene mit Krebs</p> <p>² Hydroxyurea 40 mg/kg, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8)</p> <p>³ Imatinib, initial mit Bewässerung und Alkalisierung (Urin pH 6,4-6,8);</p> <p>⁴ unzureichendes Ansprechen – Definition siehe Kapitel 5. 3. 3. und Tabelle 8</p> <p>⁵ T315I-Mutation im BCR-ABL1-Fusionsgen</p> <p>⁶ allogene Stammzelltransplantation</p> <p>Abbildung 2: Therapie der CML – Akzelerierte Phase [1]</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<pre> graph TD A[CML in akzelerierter Phase] --> B[TKI Vorbehandlung] A --> C[keine TKI Vorbehandlung] B --> D[alternativer TKI nach Mutationsstatus^{1,2,3}] C --> E[Imatinib³ 600-800 mg/Tag] E -- oder --> F[Bosutinib³ 400-600 mg/Tag] F -- oder --> G[Dasatinib³ 100-140 mg/Tag] G -- oder --> H[Nilotinib³ 2x400 mg/Tag] D --> I[Allogene SZT⁴ bei Eignung und Spenderverfügbarkeit] E --> I F --> I G --> I H --> I </pre>	

¹ TKI – Tyrosinkinase-Inhibitor, i. e. Imatinib, Bosutinib, Dasatinib oder Nilotinib; Ponatinib bei Resistenz gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib;

² Zur Zulassung und Dosierung der TKI siehe Anhänge [Chronische myeloische Leukämie – Zulassungsstatus](#) und [Chronische Myeloische Leukämie - Therapierotokolle](#)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>4. Dossier und Bewertung von Bosutinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Ponatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die chronische Phase, die akzelerierte Phase und die Blastenkrise festgelegt, dazu Interferon alpha bei Patienten in chronischer Phase, die nicht für Ponatinib geeignet sind.</p> <p>Die in Abbildung 1-3 abgebildeten Algorithmen zeigen deutlich mehr Therapieoptionen in den verschiedenen Krankheitsstadien.</p> <p>Der Erfolg der medikamentösen Zweitlinientherapie sollte insbesondere bei der Option einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT) frühzeitig kritisch evaluiert werden. Prognostische Faktoren für den Erfolg der Zweitlinientherapie sind eine vorbestandene zytogenetische Remission, ein günstiger Prognosescore und das Fehlen einer wiederholten Neutropenie unter der Erstlinientherapie. Auch bei Patienten mit unzureichender Kapazität der normalen Hämatopoese (rezidivierende Zytopenien, keine zytogenetische Remission unter der Imatinib-Therapie) sollte die Option einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden, da diese Patienten eine deutlich geringere Chance haben, eine Remission unter Zweit- oder</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet beschreibt eine fortgeschrittene Therapiesituation, in der zugleich gängige Behandlungsoptionen nicht mehr infrage kommen. Die Evidenz zu den verbleibenden, infrage kommenden Behandlungsoptionen ist insgesamt limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist zunächst festzustellen, dass für die beschriebene Behandlungssituation keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt. Entsprechend unterschiedlicher Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien für die verschiedenen Behandlungsphasen werden die Patienten zunächst differenziert in Patienten in der chronischen Behandlungsphase und Patienten in den fortgeschrittenen Behandlungsphasen (akzelerierte Phase und Blastenkrise).</p> <p>Die Patienten in der chronischen Behandlungsphase, die bereits mit einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, können entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib weiterbehandelt werden. Demzufolge ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Drittlinientherapie zu erreichen.</p> <p>Der Mechanismus der CML-Progression ist heterogen und wurde noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich meist um einen Mehrschrittprozess unter Beteiligung chromosomaler und molekularer Ereignisse. Kritische Faktoren sind das Ansprechen auf die Vortherapie und das Vorliegen einer TKI-Resistenz. Auch bei CML-Progression ist die Option der allogenen Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten zu erwägen. In der Blastenkrise ist vor Transplantation ein Debulking mit konventioneller Chemotherapie je nach immunologischer Charakterisierung der Blasten mit oder ohne TKI sinnvoll.</p> <p>Die Vergleichstherapie Interferon alpha wird in Frage gestellt, da Interferon alpha lediglich in der Erstlinientherapie der CML und vor Einsatz der TKI in einer Minderheit von Patienten Remissionen auslöste und deshalb einen Vorteil gegenüber der Chemotherapie (Hydroxyurea, Busulfan) zeigte. Ein sinnvoller Einsatz nach TKI in der Erstlinie oder in der fortgeschrittenen Phase der CML wurde nicht belegt, somit darf Interferon alpha nicht als sinnvolle Vergleichstherapie angesehen werden.</p> <p>Die pegylierten Interferone mit verbesserter Wirksamkeit sind für die CML nicht zugelassen und dürfen nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden. Zurzeit ist nur Peg-Interferon alpha 2a auf dem Markt.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Behandlung.</p>	<p>in der chronischen Phase Ponatinib.</p> <p>Entsprechend Leitlinienempfehlungen sollen Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise nach Tyrosinkinaseinhibitor-Vorbehandlung zunächst mit einem alternativen Tyrosinkinaseinhibitor behandelt werden. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen im Anwendungsgebiet von Bosutinib kann auch für diese Patienten entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel der Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Weiterhin soll in fortgeschrittenen Phasen der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (akzelerierte Phase und Blastenkrise) bei entsprechend geeigneten Patienten in jedem Fall die Option der allogenen Stammzelltransplantation erwogen werden. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten in der chronischen Phase nach Therapieversagen unter Tyrosinkinaseinhibitoren. Somit ist für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation zu prüfen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für die Gruppe der „Patienten in der chronischen Phase“ wurde</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p><i>„a) Patienten, die für Ponatinib infrage kommen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Ponatinib <p><i>b) Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Interferon alfa“ <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten vorgetragen, dass eine Therapie mit Interferon alfa nur noch in äußerst seltenen Fällen durchgeführt wird und für diese Therapieentscheidung eine Eignung bzw. Nicht-Eignung für Ponatinib zudem nicht maßgeblich sei.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Stellungnahmen wird Interferon alfa nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem vorliegenden Beschluss festgelegt, womit auch die Unterteilung nach „Patienten, die für Ponatinib infrage kommen“ und „Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen“ entfällt.</p>

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>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die zulassungskonformen Patienten aus der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200 mit den Ergebnissen des finalen Datenschnitts vom Oktober 2015. Insgesamt wurden 588 Patienten in diese Studie aufgenommen, davon 73 zulassungskonform. Diese Gruppe ist Inhalt des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Die Zulassungsdaten wurden in Peer-Review-Journals publiziert [6, 9].</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie 3160A4-200-WW dar. Von den 570 eingeschlossenen Patienten entsprechen nur 73 Patienten dem vorliegenden Anwendungsgebiet (chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenkrise). Im Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist darüber hinaus die Studie 3160A4-2203. Für diese stellt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse dar und begründet dies mit der geringen Patientenzahl (n=3).</p> <p>Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige Studien, welche keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber Ponatinib ist somit nicht belegt.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die mediane Überlebenszeit aller Patienten liegt bei 47,2 Monaten. Sie ist länger bei Patienten in chronischer Phase als in akzelerierter Phase und in der Blastenkrise. Insgesamt ist sie gerade bei Patienten in der Blastenkrise sehr lang, allerdings bei kleiner Patientenzahl und vermutlich heterogener Postprogressionstherapie. Eine differenzierte Darstellung der Postprogressionstherapie nach Bosutinib fehlt im Dossier.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Remissionsrate - gutes molekulares Ansprechen (MMR)</p> <p>Die Rate für gutes molekulares Ansprechen (major molecular remission (MMR) lag bei 16,9%. Dies ist deutlich niedriger als beim Einsatz von Bosutinib in der Erstlinientherapie, bei dem die MMR bei etwa 60% liegt [7, 8].</p> <p>Die Rate für gutes zytogenetisches Ansprechen (CCgR) lag bei 40,9%.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität</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 individuellen Verlauf zeigen sich positive und negative Veränderungen. Die Rücklaufquoten liegen unter 70%, z. T. unter 50%.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Nebenwirkungen sind häufig. Schwere Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten unter Bosutinib bei 82,2% der Patienten auf. Am häufigsten mit 46,6% waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, überlappend mit Symptomen der Grundkrankheit.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Bei den CML-unabhängigen Nebenwirkungen von Bosutinib stehen gastrointestinale Symptome, vor allem Diarrhoe und hepatische Toxizität. Die Rate von Diarrhoen im Grad 3/4 liegt bei etwa 8%, in guter Übereinstimmung mit den Daten der Studien zur Erstlinientherapie. Die Nebenwirkungen von Bosutinib sind klinisch relevant, aber beherrschbar und reversibel. Inzwischen liegen eigene Publikationen zur Häufigkeit Bosutinib-assoziiierter Nebenwirkungen und deren Management vor [10].</p>	
	<p>5. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht ist knapp. Er fokussiert auf die fehlenden Vergleiche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, wobei diese nicht hinterfragt wird. Das ist erstaunlich, da für diesen Bericht ein ärztlicher Fachexperte und ein erfahrener Patientenvertreter zur Verfügung standen.</p> <p>In dem Bericht fehlt eine kritische Bewertung von Bosutinib gegenüber dem besonderen Nebenwirkungsprofil von Ponatinib.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.1 und Siehe Kommentierung zu 4.2</p>
	<p>6. Ausmaß des Zusatznutzens</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, Nilotinib und Bosutinib für die Erstlinientherapie. CML-Patienten haben heute eine fast normale Lebenserwartung.</p>	<p>Siehe Kommentierung zu 4.2</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>Das vorliegende Dossier basiert auf den Daten der ersten Zulassung, die letzte Auswertung erfolgte mit Datenschnitt vom Oktober 2015.</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ist ungewöhnlich. Der pharmazeutische Unternehmer legt keine Daten zum Vergleich vor und fordert nicht die Festlegung eines Zusatznutzens für sein Präparat. Entsprechend knapp ist der Bericht des IQWiG.</p> <p>Die kritische Frage für den Hämatologen ist, ob und für welche Patienten Bosutinib erforderlich ist. Die Antwort orientiert sich weniger an der Wirksamkeit als an den Nebenwirkungen. Die Wirksamkeit von Bosutinib ist aufgrund der Phase I/II-Daten nicht zuverlässig zu bewerten. Die Daten der Studien in der Erstlinie zeigen eine höhere Wirksamkeit von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, gemessen an der Rate guter molekularer Remissionen [7, 8]. Im indirekten Vergleich liegt die Wirksamkeit von Bosutinib etwa im Bereich von Dasatinib und Nilotinib, vielleicht auch im Bereich von höherdosiertem Imatinib.</p> <p>Die jetzt verfügbaren TKI unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus. Kurz zusammengefasst wirkt Nilotinib BCR-ABL1-spezifischer als Imatinib, inhibiert wie Imatinib auch die Tyrosinkinase PDGFR und KIT und zeigt eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit. Dasatinib ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung auf ABL1, SRC, PDGFR und KIT. Bosutinib ist ebenfalls ein SRC/ABL1-Inhibitor, weist aber keine signifikante Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren und KIT auf. Ponatinib hemmt sowohl unmutiertes als auch mutiertes BCR-ABL Fusionsprotein,</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

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>einschl. der Resistenzmutation T315I.</p> <p>Alle TKI haben ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Bosutinib unterscheidet sich durch die fehlende Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren. Dies ist wahrscheinlich der Grund, warum die für andere TKI beschriebenen, kardiovaskulären Komplikationen unter Bosutinib nicht oder seltener auftreten. Insbesondere unter Posatinib wurden schwere arterielle Gefäßkomplikationen beobachtet mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Für Patienten mit Auftreten dieser Komplikationen oder mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko ist Bosutinib die wirksamste, medikamentöse Therapiealternative.</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. 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)
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, Khoury HJ, Kantarjian HM et al.: Long-term bosutinib for chronic phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib plus dasatinib and/or nilotinib. *Am J Hematol* 91:1206-1212, 2016. DOI: [10.1002/ajh.24536](https://doi.org/10.1002/ajh.24536)
7. 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)
8. 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* 36:231-237, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.7162](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.7162)
9. [Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM et al.:](#) Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 119:3403-3412, 2012. DOI: [10.1182/blood-2011-11-390120](https://doi.org/10.1182/blood-2011-11-390120)
10. [Khoury HJ, Gambacorti-Passerini C, Brümmendorf TH:](#) *Ann Oncol* 29:578-587, 2018. Practical management of toxicities associated with bosutinib in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. DOI: [10.1093/annonc/mdy019](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy019)

5.6 Stellungnahme Prof. Hochhaus

Datum	24.12.2018
Stellungnahme zu	Bosutinib bei vorbehandelten Patienten (Neubewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status) Vorgangsnummer 2018-09-01-D-377 IQWiG Bericht Nr. 682
Stellungnahme von	Prof. Andreas Hochhaus, Universitätsklinikum Jena

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Hochhaus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bosutinib ist ein Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) der zweiten Generation. Nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status wird Bosutinib neu bewertet bei Patienten nach Vorbehandlung mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor und wenn Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.</p> <p>Wichtige Kriterien für die Therapieentscheidung bei diesen Patienten sind das Ansprechen auf die Vortherapie, das Vorliegen einer TKI-Resistenz, Komorbidität und das Nebenwirkungsrisiko.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie ist eine patientenindividuelle Behandlung. Diese Feststellung weicht von der Festlegung des G-BA mit Begrenzung auf Posatinib und Interferon α ab.</p> <p>Basis der frühen Nutzenbewertung sind 73 zulassungskonforme Patienten der nichtrandomisierten Zulassungsstudie 3160A4-200. Bosutinib führt zu zytogenetischen und molekularen Remissionen, die Ansprechraten sind unterschiedlich in Abhängigkeit vom Krankheitsstatus. Daten vergleichender Studien gegenüber anderen TKI liegen nicht vor.</p> <p>Alle für die CML zugelassenen TKI haben ihr charakteristisches Nebenwirkungsprofil. Insbesondere für Patienten mit Vorliegen oder erhöhtem Risiko kardiovaskulärer Komplikationen ist Bosutinib eine wirksame, medikamentöse Alternative.</p> <p>Der G-BA hat Ponatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie für die chronische Phase, die akzelerierte Phase und die Blastenkrise festgelegt, dazu Interferon α bei Patienten in chronischer Phase, die nicht für Ponatinib geeignet sind.</p> <p>Patienten mit Versagen auf die Erstlinientherapie der CML sind heterogen und</p>	<p>Das vorliegende Anwendungsgebiet beschreibt eine fortgeschrittene Therapiesituation, in der zugleich gängige Behandlungsoptionen nicht mehr infrage kommen. Die Evidenz zu den verbleibenden, infrage kommenden Behandlungsoptionen ist insgesamt limitiert.</p> <p>Hinsichtlich der Evidenz zu Arzneimitteltherapien ist zunächst festzustellen, dass für die beschriebene Behandlungssituation keine höherwertige Evidenz auf Basis von systematischen Reviews vorliegt. Entsprechend unterschiedlicher Therapieempfehlungen der aktuellen Leitlinien für die verschiedenen Behandlungsphasen werden die Patienten zunächst differenziert in Patienten in der chronischen Behandlungsphase und Patienten in den fortgeschrittenen Behandlungsphasen (akzelerierte Phase und Blastenkrise).</p> <p>Die Patienten in der chronischen Behandlungsphase, die bereits mit einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden, können entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib weiterbehandelt werden. Demzufolge ist die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten in der chronischen Phase Ponatinib.</p> <p>Entsprechend Leitlinienempfehlungen sollen Patienten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise nach Tyrosinkinaseinhibitor-Vorbehandlung zunächst mit einem alternativen Tyrosinkinaseinhibitor behandelt werden. Unter Berücksichtigung der Einschränkungen im Anwendungsgebiet von Bosutinib kann auch für diese Patienten entsprechend Leitlinienempfehlungen und Zulassungsstatus der Arzneimittel der Tyrosinkinaseinhibitor Ponatinib</p>

Stellungnehmer: Prof. Hochhaus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>bedürfen einer individuellen Beratung unter Nutzung aller verfügbaren Medikamente und der Option der allogenen Stammzelltransplantation. Der Erfolg der medikamentösen Zweit- und Mehrlinientherapie sollte insbesondere bei der Option einer allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation frühzeitig kritisch evaluiert werden, um das Risiko einer Akzeleration oder Blastenkrise zu minimieren. Prognostische Faktoren für den Erfolg der Zweitlinientherapie sind eine vorbestandene zytogenetische Remission, ein günstiger Prognosescore und das Fehlen einer wiederholten Neutropenie unter der Erstlinientherapie. Auch bei Patienten mit unzureichender Kapazität der normalen Hämatopoese (rezidivierende Zytopenien, keine zytogenetische Remission unter der Imatinib-Therapie) sollte die Option einer allogenen Stammzelltransplantation geprüft werden, da diese Patienten eine deutlich geringere Chance haben, eine Remission unter Zweit- oder Drittlinientherapie zu erreichen.</p> <p>Der Mechanismus der CML-Progression ist heterogen und wurde noch nicht vollständig geklärt. Es handelt sich meist um einen Mehrschrittprozess unter Beteiligung chromosomaler und molekularer Ereignisse. Kritische Faktoren sind das Ansprechen auf die Vortherapie und das Vorliegen einer TKI-Resistenz. Auch bei CML-Progression ist die Option der allogenen Stammzelltransplantation bei geeigneten Patienten zu erwägen. In der Blastenkrise ist vor Transplantation ein Debulking mit konventioneller Chemotherapie je nach immunologischer Charakterisierung der Blasten mit oder ohne TKI sinnvoll.</p> <p>Die Vergleichstherapie Interferon alpha wird in Frage gestellt, da Interferon alpha lediglich in der Erstlinientherapie der CML und vor Einsatz der TKI in einer Minderheit von Patienten Remissionen auslöste und deshalb einen Vorteil gegenüber der Chemotherapie (Hydroxyurea, Busulfan) zeigte (Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, Hochhaus A, et al: Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with</p>	<p>als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt werden.</p> <p>Weiterhin soll in fortgeschrittenen Phasen der Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (akzelerierte Phase und Blastenkrise) bei entsprechend geeigneten Patienten in jedem Fall die Option der allogenen Stammzelltransplantation erwogen werden. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten in der chronischen Phase nach Therapieversagen unter Tyrosinkinaseinhibitoren. Somit ist für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Möglichkeit der Remissionsinduktion mit nachfolgender allogener Stammzelltransplantation zu prüfen.</p> <p>[...]</p> <p><u>Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Für die Gruppe der „Patienten in der chronischen Phase“ wurde ursprünglich als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:</p> <p><i>„a) Patienten, die für Ponatinib infrage kommen</i></p> <p>– Ponatinib</p> <p><i>b) Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen</i></p> <p>– Interferon alfa“</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde von medizinischen Fachgesellschaften und klinischen Experten vorgetragen, dass eine Therapie mit Interferon alfa nur noch in äußerst seltenen Fällen durchgeführt wird und für diese Therapieentscheidung eine Eignung bzw. Nicht-Eignung für Ponatinib zudem nicht maßgeblich sei.</p> <p>Unter Berücksichtigung dieser Stellungnahmen wird Interferon alfa nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie mit dem vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Prof. Hochhaus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferonalpha and hydroxyurea. <i>Leukemia</i>. 2003 Aug;17(8):1529-37, sowie Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. <i>N Engl J Med</i>. 1997 Jul 24;337(4):223-9.). Ein sinnvoller Einsatz nach TKI in der Erstlinie oder in der fortgeschrittenen Phase der CML wurde nicht belegt, somit darf Interferon alpha nicht als sinnvolle Vergleichstherapie angesehen werden. Die pegylierten Interferone mit verbesserter Wirksamkeit (z.Zt. nur Peg-Interferon alpha 2a auf dem Markt) sind für die CML nicht zugelassen und dürfen nicht als Vergleichstherapie herangezogen werden.</p> <p>Die Vergleichstherapie Ponatinib wird in Frage gestellt, da das kardiovaskuläre Nebenwirkungsrisiko der zugelassenen Dosierung von Ponatinib (45 mg/Tag) unverhältnismäßig hoch ist und bisher keine systematische Evaluation der Wirksamkeits-/Risikoanalyse reduzierter Dosierungen vorliegen. Aufgrund von Auflagen der FDA und der EMA wird eine Dosisreduktion bei gutem Ansprechen empfohlen - deren Wirksamkeit wurde jedoch bisher nicht belegt.</p> <p>Die kritische Frage für den Hämatologen ist, ob und für welche Patienten Bosutinib erforderlich ist. Die Antwort orientiert sich weniger an der Wirksamkeit als an den Nebenwirkungen. Die Daten der Studien in der Erstlinie zeigen eine höhere Wirksamkeit von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, gemessen an der Rate guter molekularer Remissionen. Im indirekten Vergleich liegt die Wirksamkeit von Bosutinib etwa im Bereich von Dasatinib und Nilotinib.</p> <p>Die jetzt verfügbaren TKI unterscheiden sich in ihrem Wirkmechanismus. Kurz zusammengefasst wirkt Nilotinib BCR-ABL1-</p>	<p>Beschluss festgelegt, womit auch die Unterteilung nach „Patienten, die für Ponatinib infrage kommen“ und „Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen“ entfällt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Hochhaus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>spezifischer als Imatinib, inhibiert wie Imatinib auch die Tyrosinkinase PDGFR und KIT und zeigt eine bessere zelluläre Bioverfügbarkeit. Dasatinib ist ein Multikinase-Inhibitor mit Wirkung auf ABL1, SRC, PDGFR und KIT. Ponatinib hemmt als Pan-BCR-ABL-Inhibitor sowohl unmutiertes als auch mutiertes BCR-ABL Fusionsprotein, einschl. der Resistenzmutation T315I.</p> <p>Bosutinib ist ebenfalls ein SRC/ABL1-Inhibitor, weist aber keine signifikante Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren und den Stammzellofaktorrezeptor KIT auf. Die fehlende Inhibition von KIT ermöglicht den Einsatz für Patienten mit Suppression der normalen Hämatopoese und assoziierten Zytopenien. Aufgrund des Wirkmechanismus sind unter Bosutinib in der Zweitlinientherapie weniger Zytopenien zu erwarten, als mit den anderen verfügbaren TKI, die sämtlich KIT hemmen. Bosutinib unterscheidet sich weiterhin durch die fehlende Wirksamkeit gegenüber den PDGF-Rezeptoren. Dies ist wahrscheinlich der Grund, warum die für andere TKI beschriebenen, kardiovaskulären Komplikationen unter Bosutinib nicht oder seltener auftreten. Insbesondere unter Ponatinib wurden schwere arterielle Gefäßkomplikationen beobachtet mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheit. Für Patienten mit Auftreten dieser Komplikationen oder mit erhöhtem Nebenwirkungsrisiko ist Bosutinib die wirksamste medikamentöse Therapiealternative.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie zu Bosutinib ist deshalb meines Erachtens eine patientenindividuelle Behandlung.</p> <p>Die Verfügbarkeit von Bosutinib für die Zweit- und Mehrlinientherapie ist angesichts der entsprechend der klinische Symptomatik, der</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer stellt im Dossier die Ergebnisse der pivotalen Zulassungsstudie 3160A4-200-WW dar. Von den 570</p>

Stellungnehmer: Prof. Hochhaus

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Begleiterkrankungen und dem Grund des Absetzens der Vortherapie wesentlich für den Erfolg der Salvage-Therapie in der Gesamtkohorte.	eingeschlossenen Patienten entsprächen nur 73 Patienten dem vorliegenden Anwendungsgebiet (chronische Phase, akzelerierte Phase und Blastenkrise). Im Studienpool des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist darüber hinaus die Studie 3160A4-2203. Für diese stellt der pharmazeutische Unternehmer keine Ergebnisse dar und begründet dies mit der geringen Patientenzahl (n=3). Bei beiden Studien handelt es sich um einarmige Studien, welche keinen Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Ein Zusatznutzen gegenüber Ponatinib ist somit nicht belegt

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, Hochhaus A, et al: Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferonalpha and hydroxyurea. *Leukemia*. 2003 Aug;17(8):1529-37

Guilhot F, Chastang C, Michallet M, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*. 1997 Jul 24;337(4):223-9.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Bosutinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Januar 2019
von 10.00 Uhr bis 10.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Feuerbach
Frau Dr. Holder

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

Herr Dr. Bernhardt
Frau Schmitter
Frau Dr. Siebert
Frau Dr. Strunz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. le Coutre
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Nehmen Sie bitte Platz. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, zur ersten Sitzung im neuen Raum. Die Technik muss auch so ein bisschen eingependelt werden, es hallt noch; aber das kriegen wir alles irgendwie hin. Ich begrüße Sie ganz herzlich zum Anhörungsverfahren, erneutes Bewertungsverfahren nach Aufhebung des Orphan-Status für Bosutinib, ein Verfahren, dem die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2018 zugrunde liegt, zu der Pfizer Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann Herr Professor Dr. Hochhaus, Novartis Pharma, Medac GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit überprüfen; das müssen wir jetzt wirklich machen, weil wir Sie nicht mehr sehen und auch die Namensschilder nicht mehr lesen können. Für Pfizer müsste zum einen Herrn Dr. Bernhardt da sein, dann Frau Schmitter, Frau Dr. Siebert und Frau Dr. Strunz – jawohl –, für die DGHO müssten Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. le Coutre da sein – jawohl –, für Medac Herr Bahr und Herr Dr. Erdmann – jawohl –, für Novartis Herr Feuerbach und Frau Dr. Holder – ja – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner.

Ich muss allgemein geschäftsleitend darauf hinweisen, dass wir Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie, dass Sie jeweils – das ist umso wichtiger, weil die Stenografen Ihre Schilder nicht mehr lesen können – Ihren Namen nennen, bevor Sie das Wort ergreifen, und dann jeweils das Mikrofon benutzen.

Wir haben heute, wie eben gesagt, die erneute Bewertung nach Aufhebung des Orphan-Drug-Status. Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit zu einem einleitenden Statement geben. Für mich wäre insbesondere wichtig, dass wir uns über die Fragestellung unterhalten, ob eine patientenindividuelle Therapie die im vorliegenden Anwendungsgebiet geeignetere zweckmäßige Vergleichstherapie darstellen würde. Die Fachgesellschaften haben in ihren schriftlichen Stellungnahmen dahin gehende Äußerungen abgegeben.

Außerdem sollten wir uns darüber unterhalten, dass sich vor dem Hintergrund, dass für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie mit den TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib von vornherein nicht in Betracht kommt, die Frage stellt, welche weiteren Behandlungsoptionen auf Basis welcher patientenindividuellen Kriterien für die zweckmäßige Vergleichstherapie zu berücksichtigen wären. Das wäre dann keine sehr triviale Frage, über die man sich unterhalten kann und unterhalten sollte.

Zunächst würde ich aber dem pharmazeutischen Unternehmer, der Firma Pfizer, die Gelegenheit zur Stellungnahme geben. – Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wir freuen uns, heute in Ihren neuen Räumlichkeiten zu sein. Zunächst möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Sabrina Siebert; sie war beim Nutzendossier für Bosutinib für die statistischen Auswertungen verantwortlich. Daneben sehen Sie Dr. Anke Strunz; sie war in der Abteilung Medizin für die hämatologischen

Indikationen verantwortlich. Zu meiner Linken sehen Sie Dr. Stephan Bernhardt; er ist in der Abteilung Medizin für Bosutinib zuständig.

Die einleitenden Worte werde ich mir mit Frau Strunz teilen, wenn Sie einverstanden sind. Zunächst werde ich kurz auf die wichtigsten Punkte in der Nutzenbewertung eingehen. Anschließend wird Frau Strunz auf die Bedeutung von Bosutinib bei der Versorgung der Patienten eingehen.

Bosutinib wurde im März 2013 zur Therapie von vorbehandelten Erwachsenen mit chronisch myeloischer Leukämie, für die kein anderer TKI mehr infrage kommt, zugelassen. Die Zulassung erfolgte als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, als sogenanntes Orphan Drug. Im Rahmen des Zulassungsverfahrens zu einer Indikationserweiterung hat Pfizer die Orphan-Drug-Designation zurückgezogen. Dies ist der Anlass für die erneute Nutzenbewertung zu Bosutinib in dieser Indikation. Grundlage ist wieder die einarmige Studie 200, für die der finale Datenschnitt vom Oktober 2015 vorgelegt wurde. Da im vorliegenden Anwendungsgebiet keine dramatischen Effekte zu erwarten sind, lässt sich auf dieser Basis anhand der methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen belegen. – Zur Darstellung der aktuellen Therapiemöglichkeiten übergebe ich nun an Frau Strunz.

Frau Dr. Strunz (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Die chronische myeloische Leukämie, kurz CML, ist eine seltene Form von Blutkrebs, die mit einer starken Vermehrung der weißen Blutkörperchen, der Leukozyten, und ihrer Vorstufen im Blut sowie im blutbildenden Knochenmark einhergeht. Die Therapiesituation von CML-Patienten wurde mit der Einführung der zielgerichteten Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren, kurz TKI genannt, dramatisch verbessert. Die TKI stellen daher den heutigen Therapiestandard dar. Bei optimalem Ansprechen auf die TKI-Therapie konnte so eine tödliche Erkrankung in eine für die Mehrzahl der Patienten chronische Erkrankung mit einer guten Langzeitprognose gewandelt werden. So ist heute das Langzeitüberleben von CML-Patienten mit der Lebenserwartung der Allgemeinbevölkerung nahezu vergleichbar.

Hierbei ist anzumerken, dass eine TKI-Therapie gemäß deutschen und europäischen Leitlinien in allen Fällen einer Therapie mit unspezifisch wirksamen oder immunmodulierenden Substanzen, zum Beispiel Interferon alpha, vorzuziehen ist. Somit bilden TKI heutzutage den Goldstandard bei der CML-Behandlung und werden dementsprechend auch von Fachgesellschaften wie der DGHO als bevorzugte Therapie der Wahl in allen Phasen der CML empfohlen.

Seit 2013 steht nun für vorbehandelte CML-Patienten mit Bosutinib ein hoch wirksamer und gut verträglicher TKI der zweiten Generation als Therapieoption zur Verfügung. Der Einsatz von Bosutinib hat sich seither in der klinischen Praxis bewährt; entsprechend hat die Behandlung mit Bosutinib auch übergreifend einen festen Platz in den nationalen und internationalen Leitlinien inne. Seit April 2018 steht Bosutinib zudem auch für Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase zur Verfügung und erweitert somit das Spektrum der TKI mit einer Erstlinienzulassung.

Heute befassen wir uns nun mit der erneuten Nutzenbewertung von Bosutinib bei den vorbehandelten Patienten. Das heißt, wir betrachten hier Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver CML in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise,

die bereits mit einem oder mehreren TKI behandelt wurden und für die Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden.

Wie gestalten sich nun die Therapieoptionen für diese Patientengruppe? Laut aktueller DGHO-Leitlinie gibt es für Patienten im genannten Anwendungsgebiet als einzige therapeutisch relevante Option die Wahl zwischen den beiden TKI Ponatinib oder Bosutinib. Beide TKI unterscheiden sich hinsichtlich ihres Verträglichkeitsprofils, welches den Leitlinien zufolge zusammen mit dem Therapieziel, dem Alter der Patienten und patientenindividuellen Komorbiditäten bei der Wahl der geeigneten Therapie beachtet werden sollte.

Ziel bei der Therapie der CML ist es, bei einem möglichst optimalen Ansprechen die Progression der Erkrankung von der gut therapierbaren chronischen Phase in die akzelerierte Phase und schließlich in die tödliche Blastenkrise zu verhindern. Genau dieses Ziel kann in vielen Fällen mit Bosutinib wirksam erreicht werden. Dies gilt im Speziellen auch bei Patienten, die bereits eine TKI-Therapie aufgrund von Resistenzen und/oder Intoleranzen abbrechen mussten, und damit für eine Patientengruppe mit einem ungedeckten medizinischen Bedarf.

Bosutinib weist in diesem Kontext ein differenziertes Nebenwirkungsprofil auf. Zu den bekannten Risiken von Bosutinib zählen in der Regel reversible gastrointestinale Ereignisse, zum Beispiel die Diarrhö, und eine Erhöhung der Leberwerte, die seitens der europäischen Arzneimittelagentur als akzeptabel und kontrollierbar bewertet werden. Für Ponatinib wurden im Hinblick auf das Nebenwirkungsspektrum unter anderem ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Gefäßverschlüsse beobachtet. Eine Behandlung mit Ponatinib ist demnach zum Beispiel für Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren eher weniger geeignet. Für einen Teil der Patienten bedeutet dies damit, dass Bosutinib die letzte verfügbare TKI-Therapieoption darstellt. Bosutinib schließt somit eine medizinische Versorgungslücke und trägt zur patientenrelevanten Fortführung einer wirksamen und zielgerichteten TKI-Therapie im Anwendungsgebiet bei.

Abschließend ist zusammenfassend in drei Punkten Folgendes festzuhalten: Erstens, Bosutinib wird im Anwendungsgebiet von nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und stellt eine im klinischen Alltag etablierte Therapieoption dar. Zweitens, durch Bosutinib kann eine medizinische Versorgungslücke geschlossen werden. Drittens, Bosutinib stellt für Patienten die letzte wirksame TKI-Therapiemöglichkeit dar, wenn eine Behandlung mit Ponatinib nicht infrage kommt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zur Stellungnahme der DGHO zur zVT, erst einmal zum Stellenwert von Interferon. Diese Festlegung wurde von Ihnen kritisiert. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erläutern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein gutes neues Jahr trotzdem!

Wir hatten eine zweckmäßige Vergleichstherapie; dazu zwei Punkte. Ponatinib ist eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie. Es ist allerdings nur für einen Teil der Patienten geeignet, zum Ersten, weil wir eine molekulare Testung machen, gerade was die Resistenzen angeht, und zum Zweiten, weil die kardiovaskulären Risikofaktoren diese Patienten dann ausschließen.

Der kritische Punkt ist, dass Interferon alpha vor 20 Jahren aufgrund der deutschen Studiendaten als Ersatz für Hydroxyurea, also damals als Basischemotherapie eingesetzt wurde – das war, meine ich, eine weltweit wegweisende Studie –, aber nur in der Erstlinientherapie. Es gibt keine vernünftigen Daten zur Interferon-Wirksamkeit nach TKI, weder eine randomisierte noch eine gute wirkliche Phase-II-Studie. Deswegen halten wir es für schwierig, nach zwei TKI das hier als Vergleichstherapie festzusetzen. Es fehlen eigentlich die Daten für diese Festlegung. Es gibt schon gar keine Daten, dass es zum Beispiel eine Lebenszeitverlängerung bewirken würde. Das ist der kritische Punkt.

Der für uns schwierigere Punkt ist noch: Bei diesen seltenen Patienten, die mit zwei TKI nicht zurechtgekommen sind, würden wir bei allen geeigneten Patienten eine allogene Stammzelltransplantation diskutieren. Die allogene Stammzelltransplantation war früher der Standard; das war die größte Gruppe in den Transplantzentren. Das ist ganz wenig geworden. Aber in Bezug auf die Gruppe der Patienten, die mit TKI nicht zurecht kommen, die sich in so einer schwierigeren Situation befinden, wie wir es gerade beschrieben haben, würden wir zumindest die Allotransplantation anschauen und gucken, ob es geeignete Spender gibt, auch die Komorbiditäten anschauen und dann entscheiden. Das heißt, die drei Faktoren zusammen – Ponatinib nur für eine Gruppe, Interferon mit dünner Datenbasis und Allotransplantation als zusätzliche Option – ermöglichen eigentlich eine patientenindividuelle Therapieentscheidung. Deswegen war der Vorschlag, dass man das breiter aufstellen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert für Nachfragen.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch eine Nachfrage: Die patientenindividuelle Therapie würde jetzt Ponatinib, Stammzelltransplantation und Interferon alpha auch noch oder letzteres nicht mehr beinhalten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Interferon ist kein Standard in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Wer möchte weiter fragen? – Niemand? – Ja, bitte schön, Herr Göbel.

Herr Göbel: Herr Wörmann, Sie sagten gerade, wenn Sie zwei TKI versucht haben, würden Sie danach die Stammzelltransplantation angehen. Wie ist es dann mit weiteren TKI? Wie wäre da Ihre Entscheidungs- bzw. Vorgehensweise, um zu gucken, wann man den weiteren TKI gibt, wann die Stammzelltransplantation kommen sollte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann oder Herr le Coutre.

Herr Prof. Dr. le Coutre (DGHO/Charité): Wir haben uns abgesprochen; ich spreche für die Charité und gleichzeitig für die DGHO. Ich bin dort als einer der Oberärzte zuständig für eine der drei größten Ambulanzen im Bereich der CML in Deutschland. Wir betreuen etwa 300 Patienten mit CML.

Die Frage von Herrn Göbel würde ich so beantworten: Es gibt eine Festlegung, dass nach dem zweiten TKI ein Patient als Therapie-„Failure“ identifiziert werden soll. Das heißt, er muss nicht transplantiert werden, aber es muss die Frage der Transplantation diskutiert werden, eventuell eine Spendersuche eingeleitet werden bzw. die Familie typisiert werden. Aber der Patient muss nicht notwendigerweise transplantiert werden. In dieser Situation ist

es aus unserer Erfahrung richtig, einem Patienten dann einen höchst wirksamen TKI zu geben, um gegebenenfalls erfolgreich zu vermeiden, dass es zu einer risikobehafteten Transplantation kommt. In dieser Situation ist Bosutinib eine absolut geeignete Substanz, weil sie eben ein sehr, sehr niedriges Toxizitätsprofil bietet. Wir haben bei Patienten, die wir unter Umständen auf den Weg einer Transplantation bringen wollen, die Erfahrung und das Wissen, dass wir darauf achten müssen, diese Patienten im Vorfeld der Transplantation nicht weiteren Toxizitäten auszusetzen, zum Beispiel kardiovaskulären Problemen oder Infektionserkrankungen, und damit dann eine potenzielle Transplantation zu gefährden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Noch einmal zur Differenzierung zwischen Ponatinib und Stammzelltransplantation: Es ist jetzt schon so, dass der größte Teil dieser Patienten eigentlich erst mal für die Stammzelltransplantation infrage kommt und Ponatinib dann letztendlich für diejenigen, die dann für die Stammzelltransplantation nicht infrage kommen? Welche klaren Kriterien gibt es tatsächlich für die Auswahl? Das ist ja, wenn man „patientenindividuell“ festlegt, bei uns eine wichtige Frage.

Herr Prof. Dr. le Coutre (DGHO/Charité): Das ist eine völlig berechtigte Frage, die gegenwärtig schwierig zu beantworten ist und die wahrscheinlich auch in Zukunft sehr schwer zu beantworten sein wird. Die Frage, ob eine Transplantation durchgeführt wird, entscheidet sich in erster Linie daran, ob ein Spender verfügbar ist. Das ist nicht unbedingt immer der Fall.

Es gibt keine Daten, die Ponatinib im Vergleich zu einer allogenen Stammzelltransplantation ausreichend untersuchen. Ponatinib ist eine Substanz, die in der Lage ist, bei weit fortgeschrittenen Patienten in akzelerierter Phase oder Blastenkrise eine hämatologische Remission wiederherzustellen, um dann patientensicherer zu transplantieren. Der Preis dafür ist ein erhebliches kardiovaskuläres Risiko.

Bosutinib unterscheidet sich von dieser Situation in der Form, als dass wir bei dieser Substanz ausschließlich keine irreversiblen Toxizitäten feststellen konnten. Nach meiner persönlichen Meinung werden wir das in Zukunft wahrscheinlich auch nicht tun. Das heißt, bei Patienten, die früh in der Erkrankung sind, die meinetwegen in einer späten chronischen Phase sind, die wir transplantieren wollen, ist das die ideale Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Ergänzung, warum wir vielleicht etwas vage klingen: Es gibt ja in dieser Indikation auch die Akzeleration und die Blastenkrise, also Patienten mit einer Lebenserwartung von Monaten. Da gibt es auch welche, bei denen wir beides einsetzen, noch den dritten TKI und trotzdem allogene transplantieren, wenn wir eine Remission erzielen. Aber wir würden in der Stammzellspendersuche nicht drei, vier Monate nicht behandeln können mit irgendetwas, was wir haben. Deswegen ist das keine Entweder-oder-Frage. Es gibt Patienten, die beides bekommen müssen, bei denen wir eine Remission haben müssen, weil wir wissen, dass die Allotransplantation dann eine höhere Chance hat, auch zu greifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Weitere Fragen? – Keine. – Doch: Frau Bickel und dann noch einmal Herr Göbel.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Könnten Sie uns die Gründe nennen, warum Sie den Orphan-Drug-Status zurückgegeben haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Der Orphan-Drug-Status wurde im Rahmen der Indikationserweiterung zur Erstlinie, über die Sie ja schon entschieden haben, zurückgegeben. In der Diskussion mit der EMA war der Fakt, dass keine Überlegenheit für die Erstlinie gegenüber Dasatinib und Nilotinib gezeigt werden konnte. Es war aber eine Entscheidung, die sich rein auf die Erstlinie bezogen hat. An dem Stellenwert für die vorbehandelten Patienten, über die wir heute diskutieren, hat sich nichts geändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Göbel, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Göbel: Wir haben hierbei nun die etwas missliche Situation, dass wir nicht wirklich gut vergleichende Studien zur Verfügung haben. Leider haben wir auch vom pU in dem Papier nicht allzu viel gesehen. Da hatte ich ein bisschen erhofft; auch vom IQWiG habe ich ein kleines bisschen mehr erwartet. Da wir das nicht haben, würde ich gerne die Kliniker ganz explizit fragen, wie sie denn das Wirksamkeits- und das Nebenwirkungsprofil von Bosutinib versus Ponatinib, IFN und SZT beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann? – Nein, Herr le Coutre.

Herr Prof. Dr. le Coutre (DGHO/Charité): Dazu werde ich Stellung nehmen. – Das Nebenwirkungsprofil von Bosutinib ist durch jede Menge Toxizitäten gekennzeichnet, die wir bei anderen TKI ebenfalls kennen. Dazu gehört zum Beispiel die Myelotoxizität, dazu gehören unspezifische Symptome, dazu gehören Laborwertveränderungen in unterschiedlicher Form. Das, was die Substanz tatsächlich von allen anderen alternativen Tyrosinkinase-Inhibitoren unterscheidet, ist das Auftreten von Diarrhöen in etwa 40 bis 50 Prozent der Fälle bzw. das Auftreten von pathologischen Werten beim Leberfunktionstest; das ist bereits in der ersten Erstlinienstudie festgestellt worden.

Man hat dann im Laufe der Jahre gelernt, dass man in Bezug auf die Lebertoxizitäten hier mit Dosismodifikationen, mit vorübergehenden Dosierungspausierungen, mit vernünftigen Laborkontrollen dieses Problems Herr werden kann. Man hat in Bezug auf die Diarrhöen festgestellt, dass der Großteil der Diarrhöen innerhalb der ersten sechs bis zwölf Wochen der Therapie auftritt und dann sistiert. Auch hier kann man mit Imodium und anderen symptomatischen Therapien gegensteuern und hat zwei Toxizitäten, die reversibel sind und die man sehr gut beherrschen kann.

Im Falle von Ponatinib mussten wir sehr früh feststellen, dass die Substanz in etwa 10 bis 20 Prozent der Fälle mit teilweise schwerwiegenden vasookklusiven Zuständen bis hin zu Stroke, bis hin zu Infarkt, bis hin zu peripherer arterieller Verschlusskrankung vergesellschaftet sein kann. Das hat dazu geführt, dass entsprechend Studien in der Vergangenheit unterbrochen worden sind. Gegenwärtig gehen wir davon aus, dass wir möglicherweise diese Substanz in einer niedrigeren Dosierung mit einer entsprechenden Prophylaxe dennoch in der CML-Therapie beibehalten können; aber aus meiner persönlichen Sicht ist dies das entscheidende Kriterium in der Unterscheidung dieser beiden Substanzen. Dazu gehört weiterhin, dass Iclusig oder Ponatinib in der Lage ist, eine

bestimmte Mutation, die sogenannte T315I-Mutation, die tatsächlich hoch resistent ist, zu treffen. Hier besteht ein Alleinstellungsmerkmal von Iclusig.

Jetzt sprechen wir über das Interferon alpha: Interferon alpha ist eine Substanz, die, wie Professor Wörmann es eingangs erwähnt hat, früher in der Erstlinientherapie der CML Verwendung fand. Sie ist dann durch pegylierte Interferone ersetzt worden. Zeitgleich kamen die Tyrosinkinase-Inhibitoren auf, die auf dem Wirksamkeitsprofil deutlich überlegen sind. Heutzutage wird Interferon alpha in der CML nur noch in einzelnen besonderen Situationen eingesetzt, in erster Linie zum Beispiel bei schwangeren Frauen mit CML, bei denen aufgrund der Schwangerschaft ein Tyrosinkinase-Inhibitor nicht gegeben werden darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Göbel.

Herr Göbel: Die SCT bitte noch.

Herr Prof. Dr. le Coutre (DGHO/Charité): Die Stammzelltransplantation als therapeutische Option ist nach wie vor mit einem Risiko zwischen 5 und 10 Prozent hinsichtlich schwerwiegender Komplikationen bis hin zum Intensivaufenthalt, bis hin zum Tod vergesellschaftet. Das hängt damit zusammen, dass es sich um die Kombination einer intensiven Chemotherapie und der Rückgabe von allogenen Blutstammzellen handelt, die dazu führen, dass ein Patient mit immunsupprimierenden Substanzen behandelt werden muss bzw. das Risiko der GvHD, der Graft-versus-Host-Reaktion, hat. Das sind therapeutische Interventionen, die zwar ein kuratives Potenzial in sich tragen, die aber eben auch mit sehr, sehr hohen und schwerwiegenden Komplikationen vergesellschaftet sein können und aus meiner Sicht immer die letzte Möglichkeit einer Therapie bei einem CML-Patienten sein sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Ergänzung Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Professor le Coutre ist so bescheiden. Es ist kein Zufall, dass wir ihn eingeladen haben. Er war weltweit einer der Ersten, der auf die kardiovaskulären Langzeitkomplikationen von TKI hingewiesen hat. Das ist inzwischen Standard und steht inzwischen überall drin. Er ist also nicht nur Experte, sondern gerade, was genau die Nebenwirkungen angeht, einer der Ersten, der das mit beobachtet hat.

Wir reden über eine kleine Gruppe von Patienten. Aber es gibt eben diese kleine Gruppe von Patienten, die wir mit keinem der anderen TKI behandeln können, die nicht transplantierbar sind. Jetzt können wir sagen, wir machen nichts mehr oder geben Placebo/Interferon, wenn er nicht schwanger ist; das wird er gerade nicht sein. Ich weiß, dass Sie persönlich auch gute Erfahrungen damit haben. Trotzdem: Wir haben nun den Luxus, für diese kleine Gruppe von Patienten mit Bosutinib eine Remission zu erzielen. Wir haben es das letzte Mal diskutiert, bei der Erstlinientherapie: Bosutinib kann molekulare Remissionen erzielen. Deswegen schätzen wir dieses Präparat, auch wenn uns klar ist, dass die Gruppe der Patienten, die das benötigt, klein ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Frau Bickel. – Sie hatten sich nicht gemeldet? – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich frage interessehalber noch einmal, auch wenn es jetzt nicht zur Debatte steht: Bosutinib wurde nun auch für die Erstlinie zugelassen. Ist das für Sie da

eigentlich auch eine Option, oder betrachten Sie es eigentlich eher als Reserve in der Zweitlinie für diese Patienten, die ja weder für eine Stammzelltransplantation noch für Ponatinib – das könnte ja sogar eine Schnittmenge sein – so richtig infrage kommen? Wie ist also augenblicklich der Stellenwert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir werden nicht nachträglich unsere Diskussion vom letzten Mal zurücknehmen. Wir hatten beim letzten Mal diskutiert, dass die Generation nach Imatinib – das waren Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib – zu einer höheren Rate molekularer Remissionen führt, zu einer schnelleren hohen Rate molekularer Remissionen, und wir damit eine Erhöhung des Anteils derjenigen Patienten um etwa 10 Prozent sehen, die langfristig keinen TKI brauchen. Das ist der Wert dieser Zweitgeneration; dazu zählen wir Dasatinib, Nilotinib und Bosutinib, das steht weiter so. Die Chance, dass ein Patient mit einem effektiveren TKI keine langfristige Therapie braucht; das sind etwa 40 bis 50 Prozent, ist wertvoll für die Patienten, bedeutet ein hohes Maß an Lebensqualität, und in diese Gruppe gehört Erstlinien-Bosutinib gegenüber Imatinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Herr Göbel.

Herr Göbel: Jetzt habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; genau genommen sind es zwei Fragen. Zum einen wüsste ich gerne ein wenig über Bosutinib – Einsatz, Ansprechraten in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise –, weil das ja immer noch ein halbwegs unbeackertes Feld ist, wo der Patient großen Risiken ausgesetzt ist. Zum anderen hatten Sie in Ihrem Paper, in Ihrer Stellungnahme angegeben, dass die Transformationsrate von Bosutinib ziemlich gering ist. Wenn Sie das noch ein kleines bisschen ausführen könnten, wäre ich dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Bernhardt (Pfizer): Ich möchte zuerst auf die Transformationsrate in die akzelerierte Phase und Blastenkrise eingehen. Lediglich zwei Patienten in der Zulassungspopulation – das entspricht knapp 4 Prozent – erfuhren eine Transformation in die akzelerierte Phase und die Blastenkrise. Das heißt, die mediane Ereigniszeit wurde dabei nicht erreicht. – So viel zur Transformation. Wenn Ihnen das reicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Göbel, okay?

Herr Göbel: Ja.

Herr Dr. Bernhardt (Pfizer): Die andere Frage war, ganz kurz noch mal, als Nachfrage?

Herr Göbel: Bei den Ansprechraten in der akzelerierten Phase und der Blastenkrise ist ja tatsächlich noch relevant, dass wir dafür natürlich aus Patientensicht viele wirksame Medikamente benötigen. Da wüsste ich ganz gerne, wie gut das Bosutinib in der akzelerierten Phase und in der Blastenkrise ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Bitte schön.

Frau Dr. Siebert (Pfizer): Bezogen auf die Ansprechraten in der akzelerierten Phase und Blastenkrise hat Herr Bernhardt ja gerade schon gesagt, dass wir darin nur wenige Patienten hatten. Das heißt, da ist die Aussagesicherheit einfach zu gering, um dort eine valide Aussage zu tätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dankeschön. – Weitere Fragen? – Keine mehr. Dann sind wir durch. Möchten Sie noch zusammenfassen? – Bitteschön.

Frau Schmitter (Pfizer): Besten Dank an alle Anwesenden für die Diskussion, die wir heute früh führen konnten. Gerne haben wir Ihre Fragen beantwortet. Auch wenn aufgrund der Anforderungen bei der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen abzuleiten ist, stellt Bosutinib aus unserer Sicht eine wirksame Therapieoption dar. Bosutinib ermöglicht es weiter, Patienten mit einer zielgerichteten Therapie zu behandeln. Für viele Patienten stellt Bosutinib die letzte Therapiemöglichkeit dar. – Besten Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich habe gerade noch eine Frage. Im Rahmen der bedingten Zulassung hat die EMA ja die Vorlage von Ergebnissen zu Sicherheit und Wirksamkeit aus einer einarmigen Studie bis zum 31. Mai 2022 verlangt. Läuft sie? Ist damit zu rechnen, dass die Frist gehalten wird? Das ist ja für uns immer für die Frage der Befristung relevant, yes or no. – Bitte schön.

Frau Schmitter (Pfizer): Ja, die Befristung läuft bis zum 31. Mai 2022. Das ist das, worauf man sich Ende letzten Jahres mit der EMA geeinigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dankeschön. – Damit sind wir am Ende. Danke, dass Sie da waren. Hier gab es auch nicht so viel zu diskutieren, dass wir die Zeit voll ausreizen müssten. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10:35 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird eingefügt

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-060 Bosutinib

Stand: Mai 2018

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

Bosutinib [chronisch myeloische Leukämie]

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 „zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	allogene Stammzelltransplantation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Bosutinib: Beschluss vom 17. Oktober 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Ponatinib: Beschluss vom 23. Januar 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Bosutinib L01XE14 Bosulif®	<u>Zu bewertendes Anwendungsgebiet:</u> Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.
zytotoxische Chemotherapien:	
Busulfan L01AB01 Myleran	<u>Chronische myeloische Leukämie (CML)</u> Palliative Behandlung in der chronischen Phase der Erkrankung nach Versagen einer Primärtherapie (üblicherweise mit Hydroxyurea). <u>Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation</u> Myleran ist zur Konditionierung vor einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation bei Patienten angezeigt, wenn die Kombination aus hochdosiertem Busulfan und Cyclophosphamid als die am besten geeignete Behandlungsmöglichkeit erachtet wird.
Cyclophosphamid L01AA01 Endoxan	Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei: Chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan (FI Endoxan)
Hydroxycarbamid L01XX05 Hydroxycarbamid Ribosepharm	Hydroxycarbamid Ribosepharm wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit: - chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase (FI Hydroxycarbamid Ribosepharm)
Mitoxantron L01DB07 Mitoxantron Teva	Mitoxantron ist in Kombinationsregimen indiziert zur Remissionsinduktion in der Blastenkrise der chronischen myeloischen Leukämie. (FI Mitoxantron Teva)
Vindesin L01CA03 Eldisine®	Kombinationschemotherapie: Blastenschub bei chronisch myeloischer Leukämie (FI Eldisine®)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tyrosinkinaseinhibitoren:

<p>Bosutinib L01XE14 Bosulif[®]</p>	<p>Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. (FI Bosulif[®])</p>
<p>Ponatinib L01XE24 Iclusig[®]</p>	<p>Iclusig ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit</p> <ul style="list-style-type: none"> chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T3151-Mutation vorliegt. <p>(FI Iclusig[®])</p>

Interferone:

<p>Interferon alpha-2a L03AB04 Roferon[®]-A</p>	<p>Roferon-A wird für die Behandlung der folgenden Erkrankungen angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> Philadelphia-Chromosom-positiv, chronisch-myeloische Leukämie (CML) in der chronischen Phase. Für CML-Patienten, die einen HLA-identischen Verwandten haben und für die eine allogene Knochenmarktransplantation in der näheren Zukunft geplant ist oder möglich 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. <p>(FI Roferon[®]-A)</p>
<p>Interferon alpha-2b L03AB05 IntronA[®]</p>	<p><u>Chronische myeloische Leukämie</u> <u>Monotherapie</u> Behandlung erwachsener Patienten mit Philadelphia-Chromosom- oder bcr/abl-traslokations-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 ≥34 % jedoch < 90 % Ph+-Zellen im Knochenmark. <u>Kombinationstherapie</u> Die Anwendung der Kombinationstherapie von Interferon alfa-2b mit Cytarabin (Ara-C) während der ersten 12 Behandlungsmonate zeigte eine signifikante Erhöhung der starken zytogenetischen Ansprechrate (Major Response) sowie eine signifikante Erhöhung der Gesamtüberlebensrate nach 3 Jahren im Vergleich zur Interferon-alfa-2b-Monotherapie. (FI Intron[®]A)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-060 (Bosutinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. Mai 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse	5
3.2 Cochrane Reviews	7
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	9
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	17
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	20

Abkürzungsverzeichnis

AP	Akzelerierte Phase
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BK	Blastenkrise
CML	Chronische myelotische Leukämie
CP	Chronische Phase
DAHTA	DAHTA Datenbank
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Ph+CML	Philadelphia-Chromosom-positive CML
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer Leukämie (Ph+CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Thyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Sastinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Updaterecherche am 05.04.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, 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.

Die Erstrecherche umfasste den Zeitraum von 10.2012 bis 10.2017 und ergab 208 Treffer. Die Folgerecherche deckt den Zeitraum vom 04.2013 bis 04.2018 ab und ergab 41 neue Treffer. Die Treffer wurden in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Berücksichtigt wurden dabei deutsch- und englischsprachige Referenzen der letzten 5 Jahre. In die synoptische Evidenz-Übersicht wurden 10 Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

G-BA, 2015 [3].

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 – Ponatinib

Siehe auch G-BA, 2013 NB [6], IQWiG, 2013 [8].

Anwendungsgebiet

Iclusig® ist indiziert bei erwachsenen Patienten mit

- chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase, akzelerierten Phase oder Blastenkrise, die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.
- mit Philadelphia-Chromosom positiver akuter Lymphoblastenleukämie (Ph+ ALL), die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib sind, die Dasatinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Entfällt. Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

a) Erwachsene Patienten mit CML: nicht quantifizierbar

b) Erwachsene Patienten mit Ph+ ALL: nicht quantifizierbar

Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Februar 2015 befristet.

Beschluss G-BA 2015 [1]: Verlängerung der Befristung des Beschlusses: 1. Februar 2015“ wird durch die Angabe „1. Dezember 2017“ ersetzt.

Beschluss G-BA 2017 [4]: Verlängerung der Befristung des Beschlusses: Die mit Beschluss vom 22. Januar 2015 in Kraft getretene Angabe „1. Dezember 2017“ wird durch die Angabe „1. Dezember 2019“ ersetzt.

G-BA, 2013 [2].

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

Siehe auch G-BA, 2013 NB [5], IQWiG, Jahr [7].

Anwendungsgebiet

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

Vergleichstherapie

Entfällt. Zulassung als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug).

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens / Ergebnis

nicht quantifizierbar

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine Quellen identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine Quellen identifiziert werden

3.4 Leitlinien

NCCN, 2018 [9].

National Comprehensive Cancer Network
Chronic Myeloid Leukemia, Version 4.2018

Leitlinienorganisation/Fragestellung

To discuss the clinical management of CML in all three phases (chronic, accelerated, or blast phase)

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update der LL Version 03.2018, Systematik der Literatursuche- und -bewertung nicht vollständig und transparent dargestellt.

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed April 2016 bis März 2017

LoE, GoR:

- Alle Empfehlungen entsprechen Kategorie 2A, sofern nicht anders spezifiziert.

NCCN Categories of Evidence and Consensus

Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.

Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.

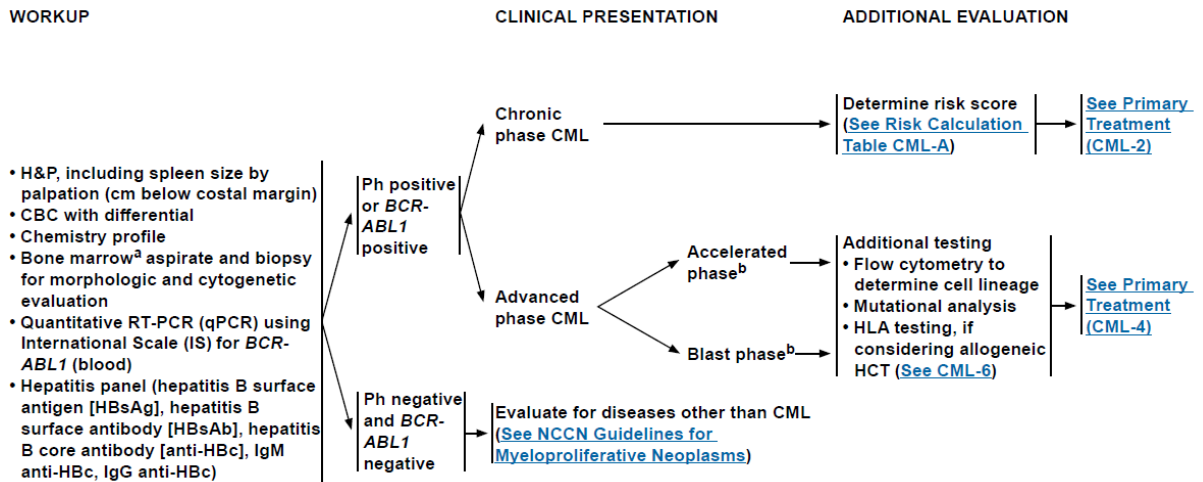
All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Sonstige methodische Hinweise

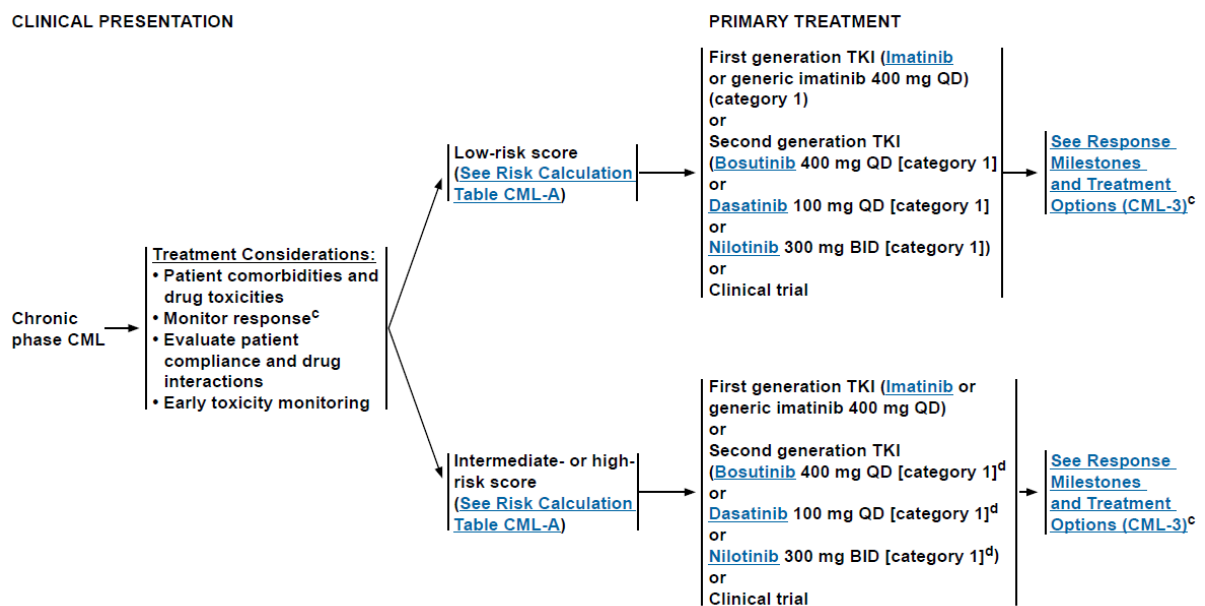
- Diese LL wurde aufgrund der limitierten Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet in die Evidenzsynopse aufgenommen. Sie zeigt methodische Limitationen, z.B. fehlende Darlegung der Literaturbewertung, unklarer Konsensprozess und Empfehlungsformulierung sowie unklare Auswahl der LL-Gruppe.

Empfehlungen:

CML-1



CML-2:



CML-3

RESPONSE MILESTONES^{c,e}

BCR-ABL1 (IS)	3 months	6 months	12 months	>12 months
>10% ^f	YELLOW	RED		
>1%–10%	GREEN		YELLOW	RED
>0.1%–1%	GREEN			YELLOW
≤0.1%	GREEN			

	CLINICAL CONSIDERATIONS	SECOND-LINE AND SUBSEQUENT TREATMENT OPTIONS
RED	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Mutational analysis 	Switch to alternate TKI (CML-5) and Evaluate for HCT (CML-6)
YELLOW	<ul style="list-style-type: none"> Evaluate patient compliance and drug interactions Mutational analysis 	Switch to alternate TKI (CML-5) or Continue same TKI (CML-F) ^g or Dose escalation of imatinib (to a max of 800 mg) and Evaluate for HCT (CML-6)
GREEN	<ul style="list-style-type: none"> Monitor response (CML-F) and side effects 	Continue same TKI (CML-F) ^h

^cSee [Monitoring Response to TKI Therapy and Mutational Analysis \(CML-C\)](#).

^eSee [Criteria for Hematologic, Cytogenetic, and Molecular Response and Relapse \(CML-D\)](#).

^fPatients with BCR-ABL1 only slightly >10% at 3 months and/or with a steep decline from baseline, may achieve <10% at 6 months and have generally favorable outcomes. Therefore, it is important to interpret the value at 3 months in this context, before making drastic changes to the treatment strategy.

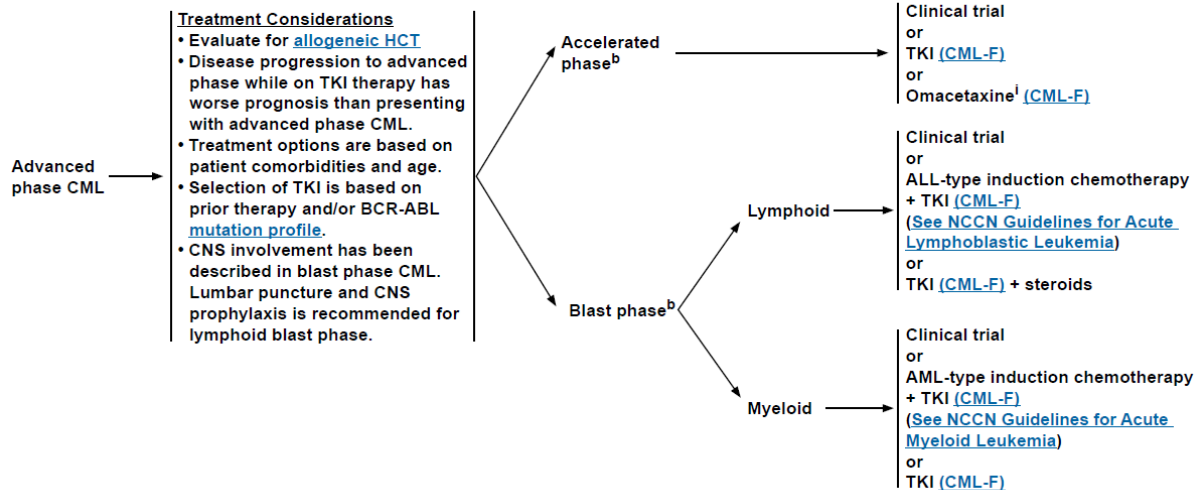
^gAchievement of response milestones must be interpreted within the clinical context. Patients with more than 50% reduction compared to baseline or minimally above the 10% cutoff can continue the same dose of dasatinib, nilotinib, or bosutinib for another 3 months.

^hDiscontinuation of TKI with careful monitoring is feasible in selected patients. See [Discontinuation of TKI Therapy \(CML-E\)](#).

CML-4

CLINICAL PRESENTATION

TREATMENT



^bSee [Definitions of Accelerated Phase and Blast Phase \(CML-B\)](#).

ⁱOmacetaxine is a treatment option for patients with disease progression to accelerated phase CML. Omacetaxine is not a treatment option for patients who present with accelerated phase CML.

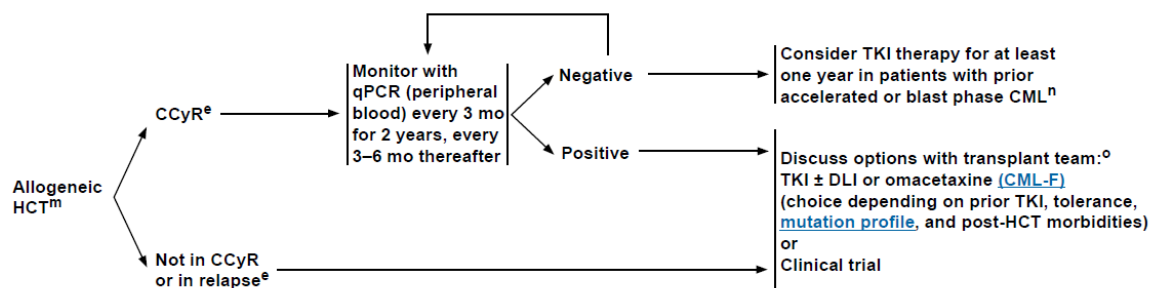
CML-5

TREATMENT OPTIONS BASED ON BCR-ABL1 MUTATION PROFILE

Mutation	Treatment Recommendation ^l
Y253H, E255K/V, or F359V/C/I	Dasatinib
F317L/V/I/C, T315A, or V299L	Nilotinib
E255K/V, F317L/V/I/C, F359V/C/I, T315A, or Y253H	Bosutinib
T315I	Ponatinib , ^k Omacetaxine , ^l allogeneic HCT (CML-6), or clinical trial

CML-6

FOLLOW-UP THERAPY



^eSee [Criteria for Hematologic, Cytogenetic, and Molecular Response and Relapse \(CML-D\)](#).

^mIndications for allogeneic HCT: Advanced phase CML at presentation or disease progression to blast phase. Outcomes of allogeneic HCT are dependent on age and comorbidities, donor type, and transplant center.

ⁿSee [Discussion](#).

^oIn patients who have disease that has failed prior TKI therapy, see [CML-5](#) for the selection of post-HCT TKI.

CML-F: Beschreibung des Umgangs mit Toxizitäten der verfügbaren TKI

2nd Line Behandlung (MS14-MS16)

milestones. If the 3-month response milestone is not achieved after first-line TKI therapy, patients are considered to be at high risk for disease progression and alternate treatment options should be considered. Evaluation for allogeneic HCT (that is, a discussion with a transplant specialist, which might include initiating HLA testing) is

recommended if the response milestones are not achieved at 3, 6, and 12 months.

Management of Patients with Inadequate Response to Dasatinib, Nilotinib or Bosutinib

Switching to an alternate TKI (other than imatinib) in the second-line setting could be considered for patients with disease that is resistant to dasatinib, nilotinib or bosutinib as well as for patients with intolerance to first-line dasatinib, nilotinib or bosutinib. Although failure to achieve $\leq 10\%$ *BCR-ABL1* IS at 3 months after first-line therapy with dasatinib, nilotinib or bosutinib is associated with a high risk for disease progression, there is no clear evidence to support that switching to alternate TKI therapy would improve long-term clinical outcome for this group of patients. Patients with *BCR-ABL1* only slightly $>10\%$ at 3 months and/or with a steep decline from baseline, may achieve $<10\%$ at 6 months and have generally favorable outcomes.¹⁰¹ Therefore, it is important to interpret the value at 3 months in this context, before making drastic changes to the treatment strategy. Patients with $>50\%$ reduction in *BCR-ABL1* compared to baseline or minimally $>10\%$ *BCR-ABL1* can continue the same dose of dasatinib or nilotinib for another 3 months, if response milestones are not achieved at 3 months after first-line dasatinib or nilotinib.

Bosutinib is an effective treatment option for patients with CP-CML pretreated with dasatinib or nilotinib. In the cohort of 119 patients with CP-CML pretreated with more than one TKI (imatinib followed by dasatinib and/or nilotinib), at 40 months of follow-up, CHR, MCyR, and estimated 4-year OS rates were 74%, 40%, 32%, and 78%, respectively.¹⁵⁷ Diarrhea (83%), nausea (48%), vomiting (38%), and thrombocytopenia (39%) were the most common adverse events.

Ponatinib is an option for patients with T315I mutation and for those with disease that has not responded to multiple TKIs.^{134,158} In the PACE trial, after a minimum follow-up of 52 months, in the cohort of 267 patients with CP-CML refractory ≥ 3 prior TKIs or those with T315I

mutation (51% of patients had disease that is resistant to prior TKI or intolerant dasatinib or nilotinib and 70% of patients had T315I mutation), ponatinib induced durable MCyR, CCyR, MMR, and MR4.5 in 60%, 54%, 40%, and 24% of patients, respectively.¹⁵⁸ The estimated 5-year PFS and OS rates were 49% and 77%, respectively. In a post hoc analysis, exposure to fewer prior TKIs and shorter duration of CML were identified as predictors of response.¹³⁴ Response rates were higher in patients who were exposed to fewer prior TKIs: MCyR, CCyR, and MMR rates were 84%, 79%, and 53%, respectively, for patients treated with one prior TKI compared to 46%, 38%, and 29%, respectively, for those treated with 3 prior TKIs.

Hepatotoxicity, liver failure, and death have been rarely reported in patients treated with ponatinib. Liver function tests should be done at baseline, and at least monthly or as clinically indicated during treatment. Dose interruption and dose reductions or discontinuation of ponatinib should be considered for hepatotoxicity. Serious arterial and venous thrombosis and occlusions occurred in approximately 27% of patients: cardiovascular occlusion, cerebrovascular occlusion, and peripheral arterial occlusive events occurred in 12%, 6%, and 8% of patients, respectively. Heart failure, including fatalities, occurred in 8% of patients.¹⁵⁹ These adverse events were seen in patients with and without cardiovascular risk factors (such as history of ischemia, hypertension, diabetes, or hyperlipidemia). Ponatinib labeling contains a black box warning regarding vascular occlusion, heart failure, and hepatotoxicity. Cardiovascular risk factors (eg, diabetes mellitus, hypertension, hyperlipidemia, smoking, estrogen use) should be identified and controlled before starting ponatinib. Patients should be monitored for evidence of thromboembolism and vascular occlusion. Ponatinib should be interrupted or stopped immediately for vascular

occlusion and for new or worsening heart failure. Patients with cardiovascular risk factors should be referred to a cardiologist.

Ponatinib is presently indicated in all phases of CML only for the treatment of patients with the T315I mutation and for the treatment of patients for whom no other TKI therapy is indicated. The recommended initial dose of ponatinib is 45 mg once daily. High dose intensity of ponatinib is significantly associated with increased risk of adverse events.¹⁶⁰ Therefore, dose modifications may be necessary for the management of adverse events. In a post hoc analysis that assessed the clinical impact of dose modification and dose intensity on outcomes of patients treated with ponatinib in the PACE trial, dose intensity was also the most significant predictor of MCyR by 12 months.¹⁶¹ However substantial responses were observed at lower dose levels. The estimated MCyR rates were approximately 75% at 45 mg, 60% at 30 mg, and 30% at 15 mg. Thus, an initial dose of 30 mg may be a safer and effective dose for patients with cardiovascular risk factors. Safety and efficacy of ponatinib at initial doses lower than 45 mg are being evaluated in a randomized clinical trial.

Omacetaxine has demonstrated safety and efficacy in patients with the T315I mutation and in those with CML that is resistant to ≥ 2 TKIs.¹⁶²⁻¹⁶⁴ In a phase II study (CML 202 study), among 62 evaluable patients with T315I and CP-CML resistant to prior TKI therapy, CHR, MCyR, and CCyR were seen in 77%, 23%, and 16% of patients, respectively.¹⁶² MMR was achieved in 17% of patients and the T315I clone declined to below detection limits in 61% of patients. Median duration of CHR and MCyR was 9 and 7 months, respectively. After a median follow-up of 19 months, median PFS was 8 months and the median OS had not yet been reached. In the cohort of 46 patients with CP-CML that is resistant to ≥ 2 TKIs (CML 203 study), hematologic response was achieved or maintained in 67% of patients, with median response duration of 7

months; MCyR and CCyR were achieved in 22% and 4% of patients, respectively. Median PFS and OS were 7 months and 30 months, respectively.¹⁶³ Omacetaxine had an acceptable toxicity profile and the most common grade 3/4 adverse events were thrombocytopenia (67%), neutropenia (47%), and anemia (37%).¹⁶⁴

Referenzen aus Leitlinien:

101. Nazha A, Kantarjian H, Jain P, et al. Assessment at 6 months may be warranted for patients with chronic myeloid leukemia with no major cytogenetic response at 3 months. *Haematologica* 2013;98:1686-1688. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23812943>.

134. Cortes JE, Kim D-W, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome–positive leukemias. *N Engl J Med* 2013;369:1783-1796. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180494>.

158. Kantarjian HM, Pinilla-Ibarz J, Coutre PDL, et al. Five-year results of the ponatinib phase II PACE trial in heavily pretreated CP-CML patients (pts) [abstract]. *J Clin Oncol* 2017;35(15_suppl):Abstract 7012. Available at: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.7012.

159. Full prescribing Information for ponatinib. 2016. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/203469s022lbl.pdf.

160. Dorer DJ, Knickerbocker RK, Bacarani M, et al. Impact of dose intensity of ponatinib on selected adverse events: Multivariate analyses from a pooled population of clinical trial patients. *Leuk Res* 2016;48:84-91. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27505637>.

162. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood* 2012;120:2573-2580. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22896000>.

163. Cortes J, Digumarti R, Parikh PM, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate for chronic-phase chronic myeloid leukemia patients resistant to or intolerant of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* 2013;88:350-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468307>.

164. Cortes JE, Nicolini FE, Wetzler M, et al. Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia previously treated with 2 or more tyrosine kinase inhibitors including imatinib. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2013;13:584-591. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23787123>.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

NICE, 2017 [10].

Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia
Technology appraisal guidance 451

- 1.1 Ponatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating chronic-, accelerated- or blast-phase chronic myeloid leukaemia in adults when:
 - the disease is resistant to dasatinib or nilotinib or
 - they cannot tolerate dasatinib or nilotinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate or
 - the T315I gene mutation is present.

- 1.2 Ponatinib is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia in adults when:
 - the disease is resistant to dasatinib or
 - they cannot tolerate dasatinib and for whom subsequent treatment with imatinib is not clinically appropriate or
 - the T315I gene mutation is present.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 04.04.2018

#	Suchfrage
1	[mh "Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive"]
2	chronic:ti,ab,kw
3	(Ph1-Positive or Ph-Positive or "Ph1+" or "Ph+" or Philadelphia-Positive or "Philadelphia+"):ti,ab,kw
4	#2 or #3
5	(myeloid or myelogenous or myelocytic or myelosis or granulocytic):ti,ab,kw
6	(leukem* or leucem* or leukaem* or leucaem*):ti,ab,kw
7	#4 and #5 and #6
8	(CML or CGL):ti,ab,kw
9	#1 or #7 or #8
10	#9 Publication Year from 2013 to 2018

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 05.04.2018

#	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 "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 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 analy*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analyz*[Tiab])) OR (meta[Tiab] AND analy*[Tiab])) OR (((review*[Tiab]) OR overview*[Tiab]) AND ((evidence[Tiab]) AND based[Tiab])))
11	((#10) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

Leitlinien in Medline (PubMed) am 05.04.2018

#	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 AND #3
5	((("myeloid"[Tiab]) OR "myelogenous"[Tiab]) OR "myelocytic"[Tiab]) OR "myelosis"[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*[Title]</i>)
11	(((#10) AND ("2013/04/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Angaben zu Ponatinib vom 22. Januar 2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2149/2015-01-22_AM-RL-XII_Ponatinib-Aenderung-qqA-Geltungsdauer_BAnz.pdf.
2. **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 vom 17. Oktober 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1833/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_BAnz.pdf.
3. **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 - Ponatinib vom 23. Oktober 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-1898/2014-01-23_AM-RL-XII_Ponatinib_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Verlängerung der Befristung der Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ponatinib vom 18. Mai 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2948/2017-05-18_AM-RL-XII_Ponatinib_Verlaengerung-Befristung_D-071_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Bosutinib vom 01. August 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Ponatinib vom 01. November 2013 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 10.04.2018]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-347/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Bosutinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G13-01 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 181). URL: https://www.iqwig.de/download/G13-01_Bosutinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ponatinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag G13-02 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2013. [Zugriff: 10.04.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 192). URL: https://www.iqwig.de/download/G13-02_Ponatinib_Bewertung-35a-Abs1-Satz10-SGB-V.pdf
9. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN).** Chronic Myeloid Leukemia; Version 4.2018 [online]. Fort Washington (USA): NCCN; 2018. [Zugriff: 10.04.2018]. (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml.pdf.

10. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Ponatinib for treating chronic myeloid leukaemia and acute lymphoblastic leukaemia [online]. . London (GBR): NICE; 2017. [Zugriff: 10.04.2018]. (NICE technology appraisal guidance; Band 451). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta451>.