

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff 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 Herr 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