

IQWiG-Berichte – Nr. 660

**Bosutinib
(chronische myeloische
Leukämie) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A18-33
Version: 1.0
Stand: 29.08.2018

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Bosutinib (chronische myeloische Leukämie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

18.05.2018

Interne Auftragsnummer:

A18-33

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Richard F. Schlenk, NCT Trial Center, Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG:

- Helmut Hörn
- Christiane Balg
- Anne Catharina Brockhaus
- Gertrud Egger
- Simone Johner
- Marco Knelangen
- Christopher Kunigkeit
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Bosutinib, Leukämie – Myeloische – Chronische – BCR/ABL-positiv, Nutzenbewertung, NCT02130557

Keywords: Bosutinib, Leukemia – Myelogenous – Chronic – BCR-ABL Positive, Benefit Assessment, NCT02130557

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	7
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	7
2.3.1 Eingeschlossene Studien	8
2.3.2 Studiencharakteristika	8
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	16
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	16
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	17
2.4.3 Ergebnisse	19
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	26
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	28
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	28
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	31
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	33
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	34
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	34
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	34
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	34
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	34
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung	38
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	38
2.7.2.3.2 Studienpool	38

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	39
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	39
2.7.2.4.3	Ergebnisse	40
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	47
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	47
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	47
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	49
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	49
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	49
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	52
3.2.1	Behandlungsdauer	52
3.2.2	Verbrauch	52
3.2.3	Kosten.....	53
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53

3.2.6	Versorgungsanteile	53
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	53
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	55
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	55
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	56
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
5	Literatur	59
Anhang A	– Kaplan-Meier-Kurven.....	63
A.1	Mortalität	63
A.2	Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	63
A.3	Nebenwirkungen.....	64
A.4	Subgruppenanalysen.....	75
Anhang B	– Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	77
Anhang C	– Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen).....	82

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib.....	3
Tabelle 3: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	6
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib.....	7
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	8
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	9
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	10
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	12
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	13
Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	14
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	15
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	17
Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	18
Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen – Zeit bis Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	20
Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib.....	22
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	27
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib	29
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.....	32
Tabelle 19: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	33
Tabelle 20: Analysepopulationen und die jeweils vom pU vorgelegten Ergebnisse	36
Tabelle 21: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	55
Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	56
Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient.....	56
Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	77

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	79
Tabelle 26: Häufige Schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) (in der SOC oder im PT \geq 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	80
Tabelle 27: Abbruch wegen UE (in der SOC oder im PT \geq 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie BFORE (mITT-Population)	63
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten SUE aus der Studie BFORE (mITT-Population)	64
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie BFORE (mITT-Population)	65
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum Abbruch wegen UE aus der Studie BFORE (mITT-Population)	66
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus der Studie BFORE (mITT-Population)	67
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Diarrhö aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	68
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (zusammengesetzt aus mehreren PT, CTCAE-Grad ≥ 3) Beeinträchtigung der Leberfunktion aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	69
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus der Studie BFORE (mITT-Population)	70
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE (zusammengesetzt aus mehreren PT) Ödem aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	71
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population)	72
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus der Studie BFORE (mITT-Population)	73
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Thrombozytopenie aus der Studie BFORE (mITT-Population).....	74
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aus der Studie BFORE (Safety-Population)	75
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre aus der Studie BFORE (Safety-Population)	76

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AP	akzelerierte Phase
BCR-ABL	Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog
BK	Blastenkrise
CML	chronische myeloische Leukämie
CP	chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D	European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen
ESMO	European Society for Medical Oncology
EWB	Emotional Wellbeing (emotionales Wohlbefinden)
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia
FWB	Functional Wellbeing (funktionelles Wohlbefinden)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
Leu	leukämiespezifische Subskala des FACT-Leu
MID	Minimal important Difference
mITT	modifizierte ITT
MMR	Major molecular Response (gutes molekulares Ansprechen)
MMRM	Mixed Model for repeated Measurements (gemischtes Modell mit Messwiederholungen)
MR ⁴	tiefes molekulares Ansprechen (Reduktion um 4 Logarithmen)
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
PWB	Physical Wellbeing (körperliches Wohlbefinden)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SAP	Statistical Analysis Plan (statistischer Analyseplan)
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
SWB	Social Wellbeing (soziales Wohlbefinden)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TOI	Trial Outcome Index
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.05.2018 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu

der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Bosutinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.05.2018 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase.

Tabelle 2 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib

a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU **fett** markiert.
CP: chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Imatinib.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

In die Nutzenbewertung wird die Studie BFORE eingeschlossen. Die Studie BFORE ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie (RCT) zum Vergleich von Bosutinib vs. Imatinib bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter chronischer myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen Phase.

In der Studie wurden 536 Patientinnen und Patienten (268 pro Behandlungsarm) randomisiert. Davon hatten 487 Patientinnen und Patienten (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) eine Mutation des Philadelphia-Chromosoms. Diese Patientinnen und Patienten stellen die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung dar.

Die Studienbehandlung erfolgte in beiden Studienarmen zulassungskonform. Die Behandlung sollte bei Therapieversagen oder beim Auftreten inakzeptabler Toxizität, sowie bei Rücknahme der Einwilligungserklärung oder der Entscheidung der Prüffärztin oder des Prüffarztes beendet werden. Primärer Endpunkt der Studie BFORE war das gute molekulare Ansprechen (MMR) nach 12 Monaten. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs).

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie BFORE als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben als niedrig und für die übrigen Endpunkte als hoch eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Übergang in die Blastenkrise

Für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität – Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-Leu zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche des FACT-Leu-Gesamtscores kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen – schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor. Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib. Daraus ergibt sich für beide Altersgruppen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Nebenwirkungen – Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Das Ausmaß dieses Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3), Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3), Ausschlag, Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3), Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Endpunkte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3), Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3), Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3), Ausschlag, Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) und Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Nebenwirkungen – spezifische UEs: Ödem, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Für den Endpunkt Ödem und den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt der Vergleich von Bosutinib mit Imatinib positive und negative Effekte ausschließlich für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Auf der Ebene der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gibt es für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ausschließlich einen höheren Schaden, dessen Ausmaß zum Teil erheblich ist. Auf der Ebene der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen stehen sich ein niedrigerer Schaden und ein höherer Schaden durch jeweils 2 spezifische UEs gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Bosutinib.

Tabelle 3: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>CP: chronische Phase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit Imatinib, Nilotinib oder Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase.

Tabelle 4 zeigt die Fragestellung der Nutzenbewertung und die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Bosutinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
1	Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. CP: chronische Phase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und wählt aus den dargestellten Optionen Imatinib.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Bosutinib (Stand zum 28.02.2018)
- bibliografische Recherche zu Bosutinib (letzte Suche am 28.02.2018)
- Suche in Studienregistern zu Bosutinib (letzte Suche am 28.02.2018)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Bosutinib (letzte Suche am 04.06.2018)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
Studie BFORE ^b (AV001, B1871053)	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
BFORE	RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit neu diagnostizierter ^b chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase	Bosutinib (N = 268) Imatinib (N = 268) davon relevante Teilpopulation mit Mutation des Philadelphia-Chromosoms: Bosutinib (n = 246) Imatinib (n = 241)	Screening: bis 28 Tage Behandlung: ▪ Behandlungsphase: bis Woche 48 ▪ Extensionsphase ^c : bis zum Ende des 5. Jahres nach Randomisierung Beobachtung ^d : ▪ bis 28 Tage nach der letzten Dosis randomisierter Studienmedikation ▪ falls Abbruch der Behandlung, telefonisch bis zu 5 Jahre nach Randomisierung	146 Zentren in Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Mexiko, Niederlande, Norwegen, Polen, Schweden, Singapur, Slowakei, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechische Republik, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2014–laufend	primär: gutes molekulares Ansprechen (MMR) sekundär: Gesamtüberleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
<p>a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Diagnose durfte beim Studieneinschluss bis 6 Monate zurückliegen.</p> <p>c: In der Extensionsphase wurde die Behandlung mit der randomisierten Studienmedikation fortgesetzt.</p> <p>d: Endpunktspezifische Angaben sind in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>MMR: Major molecular Response; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Intervention	Vergleich	Vor- und Begleitmedikation
BFORE	Bosutinib oral, 400 mg/Tag, empfohlene Einnahme am Morgen mit einer Mahlzeit und 200 ml Wasser Dosiserhöhungen waren bei ungenügendem Ansprechen oder Verlust eines bereits erreichten Ansprechens, Dosisverringerungen beim Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt.	Imatinib oral, 400 mg/Tag, empfohlene Einnahme am Morgen mit einer Mahlzeit und 200 ml Wasser Dosiserhöhungen waren bei ungenügendem Ansprechen oder Verlust eines bereits erreichten Ansprechens, Dosisverringerungen beim Auftreten von Nebenwirkungen erlaubt.	<p>Vorbehandlung: Hydroxyharnstoff und / oder Anagrelid (≤ 6 Monate vor Studienbeginn bis 21 Tage nach Randomisierung)</p> <p>erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Behandlung gastrointestinaler Symptome (z. B. Diarrhö) ▪ Wachstumsfaktoren bei Neutropenie ▪ systemische Steroide gegen UEs (≤ 10 Tage und ≤ 60 mg/Tag) ▪ inhalative und topische Steroide <p>nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Chemo-, Strahlen-, Immun- oder andere Krebstherapie ▪ andere Prüfpräparate ▪ QT-Intervall verlängernde Wirkstoffe ▪ Antikoagulation mit Warfarin oder verwandten oralen Wirkstoffen ▪ Prophylaxe mit Wachstumsfaktoren ▪ Radiotherapie oder größere chirurgische Eingriffe ≤ 14 Tage vor Studienbeginn
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus			

Studiendesign und relevante Teilpopulation

Die Studie BFORE ist eine offene randomisierte aktiv kontrollierte Parallelgruppenstudie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer neu diagnostizierten CML in der chronischen Phase, wobei „neu diagnostiziert“ als „innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss“ definiert war. Die Patientinnen und Patienten durften außer einer Behandlung mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid keine vorherige Behandlung der CML erhalten haben.

In der Studie wurden insgesamt 536 Patientinnen und Patienten (268 pro Behandlungsarm) stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region randomisiert. Diese Population bildet die Intention-to-treat(ITT)-Population.

Das Vorliegen der Mutation des Philadelphia-Chromosoms wurde nach der Randomisierung bestimmt. Von den Patientinnen und Patienten der ITT-Population hatten insgesamt 487 Patienten und Patientinnen (246 im Bosutinib-Arm und 241 im Imatinib-Arm) eine Mutation des Philadelphia-Chromosoms. Diese Patientinnen und Patienten stellen die

Modifizierte-ITT(mITT)-Population dar. Die mITT-Population ist die relevante Teilpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung. Sofern nicht anders angegeben, beziehen sich die Angaben im Folgenden auf die mITT-Population.

Die Studienbehandlung erfolgte jeweils nach den in Tabelle 7 beschriebenen Schemata und entspricht den Vorgaben der Fachinformation für Bosutinib [3] und Imatinib [4] in der vorliegenden Indikation. Die Behandlung sollte bei Therapieversagen oder beim Auftreten inakzeptabler Toxizität, sowie bei Rücknahme der Einwilligungserklärung oder der Entscheidung der Prüferärztin oder des Prüferarztes beendet werden.

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

Datenschnitte

Die 1. Visite der Studie BFORE fand am 15.07.2014 statt, und es gibt bisher 5 Datenschnitte:

- 2 geplante Interimsanalysen vom 14.01.2016 und 27.04.2016
- geplante Analyse des primären Endpunkts nach einer Beobachtungszeit von ≥ 12 Monaten (11.08.2016)
- Analyse nach einer Beobachtungszeit von ≥ 18 Monaten (12.04.2017)
- Analyse nach einer Beobachtungszeit von ≥ 24 Monaten (12.07.2017)

Der letzte Datenschnitt wurde post hoc auf Anforderung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durchgeführt und bildet die Grundlage der vorliegenden Nutzenbewertung. Die Studie BFORE wird voraussichtlich Ende 2020 enden, nachdem die letzte Patientin / der letzte Patient 5 Jahre beobachtet worden sein wird.

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
BFORE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	alle 3 Monate bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung
Morbidität	
Gesundheitszustand	bis 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
Übergang in die Blastenkrise	bis zu 5 Jahre nach der Randomisierung
gesundheitsbezogene Lebensqualität	bis 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist die Nachbeobachtung bis zum Studienende (5 Jahre nach Randomisierung) geplant. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zur Morbidität (ausgenommen der Übergang in die Blastenkrise), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 28 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum beziehungsweise die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Charakteristika Kategorie	Bosutinib	Imatinib
BFORE	N ^a = 246	N ^a = 241
Alter [Jahre], MW (SD)	50,8 (15,5)	51,2 (14,0)
Geschlecht [w / m], %	42,3 / 57,7	44,0 / 56,0
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Tage], Median [Min.; Max.]	23,0 [4; 183]	26,0 [1; 183]
geografische Region, n (%)		
USA, Kanada und Westeuropa	137 (55,7)	135 (56,0)
Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika	74 (30,1)	73 (30,3)
übrige Regionen	35 (14,2)	33 (13,7)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	174 (70,7)	170 (70,5)
1	72 (29,3)	70 (29,0)
fehlende Angabe	0	1 (0,4)
Sokal-Score, n (%)		
> 1,2 (hohes Risiko)	51 (20,7)	51 (21,2)
≥ 0,8 bis ≤ 1,2 (mittleres Risiko)	101 (41,1)	95 (39,4)
< 0,8 (geringes Risiko)	94 (38,2)	95 (39,4)
extramedulläre Erkrankung, n (%)		
ja	14 (5,7)	8 (3,3)
nein	231 (93,9)	230 (95,4)
fehlende Angabe	1 (0,4)	3 (1,2)
Therapieabbruch, n (%)	73 (29,7)	80 (33,2)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.
a: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten aus der relevanten Teilpopulation. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. k. A.: keine Angabe; m: männlich; Max.: Maximum; Min.: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten mit Philadelphia Mutation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich		

Die relevante Teilpopulation (mITT-Population) umfasst mit 487 Patientinnen und Patienten etwa 91 % der ITT-Population. Die Patientencharakteristika der beiden Behandlungsarme sind weitgehend ausgeglichen.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 51 Jahre alt. Der Männeranteil (ca. 57 %) war in beiden Behandlungsarmen etwas höher als der Frauenanteil (ca. 43 %). Beim Studieneinschluss betrug die Krankheitsdauer im Median 23 beziehungsweise 26 Tage. In der Studie BFORE hatte die Mehrheit (71 %) der Patientinnen und Patienten einen Eastern

Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0. Etwa 20 % der Patientinnen und Patienten hatte zu Studienbeginn einen Sokal-Score mit hohem Risiko.

Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Therapie abbrachen, ist mit 29,7 % im Bosutinib-Arm und 33,2 % im Imatinib-Arm zwar ähnlich, es liegen jedoch deutliche Unterschiede in den Abbruchgründen vor. Der Unterschied Bosutinib vs. Imatinib war besonders deutlich für die Therapieabbrüche wegen UE mit 19,5 % vs. 11,3 % der Patientinnen und Patienten und für die Therapieabbrüche wegen Therapieversagen oder Krankheitsprogression mit 5,3 % vs. 14,5 % der Patientinnen und Patienten. Für die Studienabbrüche liegen keine Angaben vor.

Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Bosutinib	Imatinib
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
BFORE	N = 246	N = 241
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	108,1 [1; 146]	107,1 [3; 144]
Mittelwert (SD)	95,7 (41,4)	92,5 (42,1)
Beobachtungsdauer [Wochen]		
Gesamtüberleben		
Median [Q1; Q3]	115,9 [104,3; 127,3]	116,1 [105,4; 128,0]
Mittelwert (SD)	114,0 (21,4)	113,2 (23,5)
Morbidität (Übergang in die Blastenkrise)	k. A.	k. A.
Morbidität (EQ-5D VAS)		
Median [Q1; Q3]	107,6 [88,6; 120,0]	97,1 [58,3; 120,0]
Mittelwert (SD)	92,5 (38,7)	88,2 (40,4)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu)		
Median [Q1; Q3]	107,6 [88,6; 120,0]	97,1 [58,3; 120,0]
Mittelwert (SD)	92,5 (38,7)	88,2 (40,4)
Nebenwirkungen	k. A.	k. A.
EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; k. A: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in der relevanten Teilpopulation; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus		

Die Behandlungsdauer ist in den beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Die Standardabweichung der Behandlungsdauer ist mit jeweils gut 40 Wochen jedoch sehr hoch. Auch die Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben unterscheidet sich nicht zwischen den Behandlungsarmen. Für den Endpunkt Morbidität (Übergang in die Blastenkrise) liegen im Dossier des pU keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor. Der Median der Beobachtungsdauer für die Morbidität (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) unterscheidet sich mit 108 vs. 97 Wochen in den beiden Behandlungsarmen, obwohl deren Erfassung an die Behandlungsdauer geknüpft war. Darüber hinaus ist auch hier die Standardabweichung mit etwa 40 Wochen sehr hoch.

Die Nebenwirkungen sollten wie die Morbidität (EQ-5D VAS) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) bis zu 28 Tage nach der letzten Dosis Studienmedikation erhoben werden. Es liegen jedoch keine Angaben zur Beobachtungsdauer vor.

Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 11 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
BFORE	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die Studie BFORE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt 2.4 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Übergang in die Blastenkrise
 - Gesundheitszustand erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben mit dem Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia (FACT-Leu)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere unerwünschte Ereignisse (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UE
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Endpunkte							
	Gesamtüberleben	Morbidität: Gesundheitszustand erhoben mit EQ-5D VAS	Morbidität: Übergang in die Blastenkrise	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Leu	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UE	Weitere spezifische UEs ^a
BFORE	ja	ja	– ^b	ja	ja	ja	ja	ja
a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“; „Diarrhö (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Beeinträchtigung der Leberfunktion (zusammengesetzt aus mehreren PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Lipase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Ödem (zusammengesetzt aus mehreren PT)“; „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“; „Ausschlag (PT)“; „Thrombozytopenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Herzkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“ b: keine verwertbaren Daten vorhanden, da nicht separat sondern nur zusammen mit dem Übergang in die akzelerierte Phase ausgewertet; siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus								

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Studien-ebene	Endpunkte							
		Gesamtüberleben	Morbidität: Gesundheitszustand erhoben mit EQ-5D VAS	Morbidität: Übergang in die Blastenkrise	Gesundheitsbezogene Lebensqualität: FACT-Leu	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UE	Weitere spezifische UEs ^a
BFORE	N	N	H ^{b, c}	– ^d	H ^{b, c}	H ^e	H ^e	H ^b	H ^{e, f}
<p>a: betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)“; „Diarrhö (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Beeinträchtigung der Leberfunktion (zusammengesetzt aus mehreren PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Lipase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Ödem (zusammengesetzt aus mehreren PT)“; „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)“; „Ausschlag (PT)“; „Thrombozytopenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“; „Herzkrankungen (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“</p> <p>b: fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung</p> <p>c: unklarer Anteil an Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung berücksichtigt wurden</p> <p>d: keine verwertbaren Daten vorhanden</p> <p>e: hoher Anteil potenziell informativer Zensurierung beziehungsweise unvollständiger Beobachtung bei unterschiedlichen Abbruchgründen zwischen den Behandlungsarmen</p> <p>f: spezifische UEs, die weder schwer (CTCAE-Grad ≥ 3) noch schwerwiegend sind: fehlende Verblindung</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>									

Das Verzerrungspotenzial wird für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Diese Einstufung stimmt mit der des pU überein.

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) wird das Verzerrungspotenzial wegen fehlender Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung als hoch eingestuft. Zudem legt der pU zwar Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vollständigem Fragebogen zu Monat 24 vor (74 % im Bosutinib-Arm vs. 69 % im Imatinib-Arm), er gibt jedoch nicht an, wie viele Patientinnen und Patienten in die MMRM-Auswertung (MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen) eingegangen sind. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte ebenfalls als hoch ein (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und spezifische UEs wird das Verzerrungspotenzial wegen potenziell informativer Zensierung ebenfalls als hoch eingeschätzt. Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie BFORE erfolgten aufgrund von UEs (19,5 % im Bosutinib-Arm und 11,3 % im Imatinib-Arm) und von Therapieversagen oder Krankheitsprogression (5,3 % im Bosutinib-Arm und 14,5 % im Imatinib-Arm), wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen stark unterscheiden. Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE und nicht schwerwiegende / nicht schwere spezifische UEs führt die fehlende Verblindung zu einem hohen Verzerrungspotenzial.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials weicht teilweise von der Einschätzung des pU ab, der das Verzerrungspotenzial für schwere oder schwerwiegende Ereignisse als niedrig und für nicht schwere oder nicht schwerwiegende Ereignisse als hoch einstuft (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 und Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Bosutinib mit Imatinib bei Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

In Anhang A finden sich zusätzlich die Kaplan-Meier-Kurven für die Endpunkte, für die Ereigniszeitanalysen in der Nutzenbewertung herangezogen wurden. Die Tabellen in Anhang B zeigen die häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüche wegen UE in der Studie BFORE.

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen – Zeit bis Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
BFORE					
Mortalität					
Gesamtüberleben	246	n. e. 3 (1,2)	241	n. e. 9 (3,7)	0,33 [0,09; 1,23]; 0,083
Morbidität					
Übergang in die Blastenkrise	keine verwertbaren Daten				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)	246	k. A. 241 (98,0)	241	k. A. 232 (96,3)	–
SUEs	246	n. e. [143,3; n. b.] 66 (26,8)	239	n. e. 47 (19,7)	1,36 [0,93; 1,97]; 0,112
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	22,0 [12,1; 48,1] 161 (65,4)	239	120,1 [59,3; n. b.] 115 (48,1)	1,63 [1,28; 2,07]; < 0,001
Abbruch wegen UE	246	n. e. 48 (19,5)	239	n. e. 27 (11,3)	1,70 [1,06; 2,73]; 0,025
spezifische UEs					
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	246	1,0 [0,6; 1,4] 203 (82,5)	239	10,0 [5,7; 23,1] 152 (63,6)	1,99 [1,61; 2,47]; < 0,001
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 20 (8,1)	239	n. e. 2 (0,8)	9,99 [2,33; 42,75]; < 0,001
Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 64 (26,0)	239	n. e. 10 (4,2)	6,86 [3,52; 13,37]; < 0,001
Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 25 (10,2)	239	n. e. 11 (4,6)	2,32 [1,14; 4,72]; 0,017
Ödem	246	n. e. 33 (13,4)	239	n. e. 99 (41,4)	0,24 [0,16; 0,35]; < 0,001

(Fortsetzung)

Tabelle 14: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Morbidität, Nebenwirkungen – Zeit bis Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (Fortsetzung)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
BFORE					
Nebenwirkungen					
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen	246	n. e. 83 (33,7)	239	17,3 [8,1; 48,1] 141 (59,0)	0,39 [0,30; 0,51]; < 0,001
Ausschlag	246	n. e. 53 (21,5)	239	n. e. 31 (13,0)	1,79 [1,15; 2,79]; 0,009
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	n. e. 22 (8,9)	239	n. e. 10 (4,2)	2,22 [1,05; 4,69]; 0,032
Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	246	k. A. 10 (4,1)	241	k. A. 2 (0,8)	RR: 4,90 [1,08; 22,12]; 0,023 ^b
<p>a: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region</p> <p>b: eigene Berechnung von RR, KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [5])</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Tabelle 15: Ergebnisse (Morbidity, gesundheitsbezogene Lebensqualität – stetig) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Bosutinib			Imatinib			Bosutinib vs. Imatinib
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^b [95 %-KI]	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Monat 24 MW ^b [95 %-KI]	MD [95 %-KI]; p-Wert ^b
BFORE							
Morbidity							
Gesundheits- zustand nach EQ-5D VAS	k. A.	74,9 (20,2)	7,24 [5,09; 9,39]	k. A.	71,6 (23,7)	6,59 [4,37; 8,81]	0,65 [-2,28; 3,58]; 0,664
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
FACT-Leu- Gesamtscore	k. A.	137,6 (22,1)	3,23 [0,50; 5,95]	k. A.	134,5 (25,0)	3,08 [0,28; 5,89]	0,15 [-3,57; 3,85]; 0,939
körperliches Wohlbefinden (PWB)	k. A.	23,6 (4,3)	0,60 [0,05; 1,16]	k. A.	22,9 (5,3)	-0,04 [-0,62; 0,53]	0,64 [-0,11; 1,40]; 0,094
soziales Wohlbefinden (SWB)	k. A.	22,7 (5,1)	-0,88 [-1,53; -0,22]	k. A.	22,1 (5,4)	-0,30 [-0,97; 0,38]	-0,58 [-1,47; 0,31]; 0,203
emotionales Wohlbefinden (EWB)	k. A.	18,3 (4,4)	1,11 [0,63; 1,60]	k. A.	17,9 (4,4)	1,28 [0,77; 1,78]	-0,16 [-0,84; 0,51]; 0,630
funktionelles Wohlbefinden (FWB)	k. A.	19,7 (6,0)	0,72 [-0,01; 1,44]	k. A.	19,7 (6,0)	0,75 [-0,00; 1,50]	-0,03 [-1,03; 0,97]; 0,953
FACT-Leu	k. A.	53,7 (8,7)	1,69 [0,61; 2,77]	k. A.	52,6 (10,1)	1,13 [0,02; 2,25]	0,56 [-0,92; 2,03]; 0,458
a: Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effekts berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: gemischtes Modell mit Messwiederholungen (MMRM), adjustiert bezüglich Sokal-Score und geografischer Region							
EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz;							
MMRM: gemischtes Modell mit Messwiederholungen; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Auf Basis der verfügbaren Daten können für das Gesamtüberleben maximal Hinweise und für die übrigen Endpunkte aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Morbidität

Übergang in die Blastenkrise

Für den Endpunkt Übergang in die Blastenkrise liegen keine verwertbaren Daten vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis von Responderanalysen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Die Responderanalysen sind aber nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

FACT-Leu

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-Leu zeigt sich auf Basis der Mittelwertvergleiche des FACT-Leu-Gesamtscores kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU, der auf Basis von Responderanalysen ebenfalls keinen Zusatznutzen ableitet. Die Responderanalysen sind aber nicht verwertbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Nebenwirkungen

Die Ableitung des Zusatznutzens für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen erfolgt auf Basis der mITT-Population (= alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit einer Mutation des Philadelphia-Chromosoms). Dies weicht vom pU ab, der den Zusatznutzen für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen auf Basis der Safety-Population (= alle Patientinnen und Patienten mit und ohne Mutation des Philadelphia-Chromosoms, die mindestens 1 Dosis der randomisierten Studienmedikation einnahmen) ableitet.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Safety-Population einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Für diesen Endpunkt liegt zudem eine Effektmodifikation für das Merkmal Alter vor (siehe Abschnitt 2.4.4). Sowohl für Patientinnen und Patienten < 65 Jahre als auch ≥ 65 Jahre zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib. Daraus ergibt sich für beide Altersgruppen jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anstelle eines Anhaltspunkts einen Hinweis ableitet.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Das Ausmaß dieses Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt aber nicht mehr als geringfügig. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Safety-Population einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ableitet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Für den Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anstelle eines Anhaltspunkts einen Hinweis ableitet.

Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anstelle eines Anhaltspunkts einen Hinweis ableitet.

Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anstelle eines Anhaltspunkts einen Hinweis ableitet.

Ödem

Für den Endpunkt Ödem zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Für den Endpunkt Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Ausschlag

Für den Endpunkt Ausschlag zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies stimmt mit der Einschätzung des pU überein.

Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der anstelle eines Anhaltspunkts einen Hinweis ableitet.

Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der diesen Endpunkt bei der Ableitung des Zusatznutzens nicht betrachtet.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (USA, Kanada und Westeuropa vs. Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika vs. übrige Regionen)
- Sokal-Score (geringes Risiko [Sokal-Score < 0,8] vs. mittleres Risiko [Sokal-Score $\geq 0,8$ bis $\leq 1,2$] vs. hohes Risiko [Sokal-Score > 1,2])

Für die Subgruppenanalysen der Endpunktkategorie Nebenwirkungen liegen im Dossier des pU nur Auswertungen auf Basis der Safety-Population vor. Diese Ergebnisse werden in der vorliegenden Dossierbewertung näherungsweise herangezogen, da die mITT-Population 91 % der Safety-Population ausmacht und alle Patientinnen und Patienten mit der ihnen zugewiesenen randomisierten Studienmedikation behandelt wurden (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Für alle anderen Endpunkte werden die Subgruppenanalysen auf Basis der mITT-Population betrachtet.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib zusammen.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Bosutinib		Imatinib		Bosutinib vs. Imatinib	
	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N ^a	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Wochen [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] ^b	p-Wert ^b
BFORE						
Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Alter						
< 65 Jahre	215	26,3 [20,0; 72,0] 132 (61,4)	219	120,1 [49,9; n. b.] 106 (48,4)	1,45 [1,12; 1,87]	0,004
≥ 65 Jahre	53	8,1 [3,7; 29,4] 40 (75,5)	46	136,1 [14,0; n. b.] 20 (43,5)	2,65 [1,53; 4,59]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,046 ^c
a: basierend auf der Safety-Population (= alle Patientinnen und Patienten unabhängig vom Status der Mutation des Philadelphia-Chromosoms und mit mindestens 1 Dosis Studienmedikation)						
b: HR und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Sokal-Score und geografischer Region						
c: p-Wert: Cox-Proportional-Hazards-Modell mit entsprechendem Interaktionsterm; ohne Stratifizierung nach Sokal-Score und geografischer Region						
HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich auf Basis der Safety-Population eine Interaktion durch das Merkmal Alter. Dabei liegt für beide Altersgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib vor. Daraus ergibt sich für beide Altersgruppen ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib bei jeweils unterschiedlichem Ausmaß.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zwar ebenfalls eine Interaktion durch das Merkmal Alter identifiziert, diese aber nicht weiter berücksichtigt.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik und den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie nicht schwerwiegend / nicht schwer oder schwerwiegend / schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UE wird mangels Angaben zum Schweregrad und zum Anteil von SUEs der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet. Die spezifischen UEs Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, Ödem, Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen und Ausschlag werden als nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen erachtet, da diese im Abgleich mit den häufigen UEs überwiegend als nicht schwer eingeordnet werden können.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bosutinib vs. Imatinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Monat 24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,33 [0,09; 1,23] p = 0,083	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Übergang in die Blastenkrise	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS	MW: 7,24 vs. 6,59 MD: 0,65 [-2,28; 3,58] p = 0,664	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
FACT-Leu-Gesamtscore	MW: 3,23 vs. 3,08 MD: 0,15 [-3,57; 3,85] p = 0,939	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,36 [0,93; 1,97] p = 0,112	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Alter < 65 Jahre	Median: 26,3 vs. 120,1 Wochen HR: 1,45 [1,12; 1,87] HR: 0,69 [0,53; 0,89] ^c p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
≥ 65 Jahre	Median: 8,1 vs. 136,1 Wochen HR: 2,65 [1,53; 4,59] HR: 0,38 [0,22; 0,65] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Abbruch wegen UE	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,70 [1,06; 2,73] HR: 0,59 [0,37; 0,94] ^c p = 0,025	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,90 \leq KI _o < 1,00 höherer / geringerer Schaden nicht belegt ^d

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib
(Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bosutinib vs. Imatinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Monat 24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
spezifische UEs		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Median: 1,0 vs. 10,0 Wochen HR: 1,99 [1,61; 2,47]; HR: 0,50 [0,40; 0,62] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 9,99 [2,33; 42,75]; HR: 0,10 [0,02; 0,43] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 6,86 [3,52; 13,37] HR: 0,15 [0,07; 0,28] ^c p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,32 [1,14; 4,72] HR: 0,43 [0,21; 0,88] ^c p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Ödem	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,24 [0,16; 0,35]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Median: n. e. vs. 17,3 Wochen HR: 0,39 [0,30; 0,51]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

(Fortsetzung)

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Bosutinib vs. Imatinib (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Bosutinib vs. Imatinib Median der Zeit bis zum Ereignis (Wochen) bzw. Ereignisanteil (%) bzw. MW der Änderung seit Studienbeginn bis Monat 24 Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Ausschlag	Median: n. e. vs. n. e. HR: 1,79 [1,15; 2,79] HR: 0,56 [0,36; 0,87] ^c p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3)	Median: n. e. vs. n. e. HR: 2,22 [1,05; 4,69] HR: 0,45 [0,21; 0,95] ^c p = 0,032 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3)	Anteil: 4,1 % vs. 0,8 % RR: 4,90 [1,08; 22,12] RR: 0,20 [0,05; 0,93] ^c p = 0,023 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d: Das Ausmaß des Effekts ist bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D: European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogen; FACT-Leu: Functional Assessment of Cancer Therapy – Leukemia; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib

Positive Effekte	Negative Effekte
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): <ul style="list-style-type: none"> ▫ < 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▫ ≥ 65 Jahre: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Diarrhö (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Beeinträchtigung der Leberfunktion (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Lipase erhöht (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Thrombozytopenie (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Herzerkrankungen (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Ödem: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Ausschlag: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigt der Vergleich von Bosutinib mit Imatinib positive und negative Effekte ausschließlich für die Endpunktkategorie Nebenwirkungen. Auf der Ebene der schwerwiegenden / schweren Nebenwirkungen gibt es für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ausschließlich einen höheren Schaden, dessen Ausmaß zum Teil erheblich ist. Auf der Ebene der nicht schwerwiegenden / nicht schweren Nebenwirkungen stehen sich ein niedrigerer Schaden und ein höherer Schaden durch jeweils 2 spezifische UEs gegenüber.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Bosutinib gegenüber Imatinib.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>CP: chronische Phase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie BFORE

Avillion. A multicenter phase 3 randomized, open-label study of bosutinib versus imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia (BFORE): study AV001; clinical study report [unveröffentlicht]. 2017.

Avillion. A multicenter phase 3 randomized, open-label study of bosutinib versus imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia (BFORE): study AV001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2018.

Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results from the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol* 2018; 36(3): 231-237.

Pfizer. A multicenter phase 3 randomized, open-label study of bosutinib versus imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 06.06.2018]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005101-31.

Pfizer. A multicenter phase 3, open-label study of bosutinib versus imatinib in adult patients with newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 15.05.2018 [Zugriff: 06.06.2018]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130557>.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der G-BA hat die Wirkstoffe Imatinib, Nilotinib und Dasatinib als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU benennt Imatinib als Vergleichstherapie und folgt damit dem G-BA.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung der Wahrscheinlichkeit und des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Bosutinib zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase. Diese Bewertung soll im Vergleich zu Imatinib anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) erfolgen. Der Fragestellung des pU wird gefolgt.

Die vom pU berücksichtigten Einschlusskriterien sind geeignet, alle relevanten Studien zur Beantwortung der Fragestellung zu identifizieren. Die vom pU gewählten Endpunkte sind in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbogen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Methodik des pU zur Darstellung von Studiendesign und zu Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befindet sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, bei der Bewertung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien den CONSORT-Vorgaben (Items 2b bis 14) sowie dem CONSORT-Flowchart zu folgen. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt eine Reihe von Merkmalen zur Charakterisierung der in die Studie BFORE eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Diese Merkmale sind weitgehend ausreichend. Zusätzlich wären jedoch noch Angaben zu Studienabbruchern relevant.

Datenschnitte

Für die Studie BFORE gibt es bisher 5 Datenschnitte. Von diesen legt der pU den 5. Datenschnitt vor, da dieser die meisten Informationen enthält. Dem Vorgehen des pU wird gefolgt (siehe Abschnitt 2.3.2).

Analysepopulationen

Der pU hat Ergebnisse für 3 Analysepopulationen vorgelegt. Tabelle 20 zeigt die Analysepopulationen und die jeweils vom pU vorgelegten Ergebnisse.

Tabelle 20: Analysepopulationen und die jeweils vom pU vorgelegten Ergebnisse

Analyse-population	Definition	Vom pU vorgelegte Ergebnisse	Kommentar
mITT	alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit Mutation des Philadelphia-Chromosoms Zuordnung in den Analysen: wie randomisiert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauptanalyse zur Mortalität und Morbidität ▪ Sensitivitätsanalyse zu Nebenwirkungen 	für die Nutzenbewertung relevante Analysepopulation Die Ergebnisse werden herangezogen.
ITT	alle randomisierten Patientinnen und Patienten mit und ohne Mutation des Philadelphia-Chromosoms Zuordnung in den Analysen: wie randomisiert	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sensitivitätsanalyse zur Mortalität und Morbidität 	Die Ergebnisse werden nicht herangezogen.
Safety	alle Patientinnen und Patienten mit und ohne Mutation des Philadelphia-Chromosoms, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation einnahmen Zuordnung in den Analysen: wie behandelt	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hauptanalyse zu Nebenwirkungen ▪ Subgruppenanalysen zu Nebenwirkungen 	Die Hauptanalyse wird nicht herangezogen. Die Subgruppenanalysen zu Nebenwirkungen werden mangels Analysen zur mITT-Population näherungsweise herangezogen.

ITT: Intention to treat; mITT: modifizierte ITT; pU: pharmazeutischer Unternehmer

In Abweichung vom pU wird die Nutzenbewertung so weit wie möglich auf Basis von Analysen der mITT-Population durchgeführt. Die mITT-Population besteht – anders als die Safety-Population – nur aus Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung eine Mutation des Philadelphia-Chromosoms aufweist und entspricht damit der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung. Da für die Endpunkte zu Nebenwirkungen keine Subgruppenanalysen auf Basis der mITT-Population vorliegen, werden davon abweichend näherungsweise Ergebnisse auf Basis der Safety-Population herangezogen. Dieses Vorgehen ist vertretbar, da die Safety-Population zu 91 % aus der mITT-Population besteht, alle Patientinnen und Patienten mit der ihnen zugewiesenen randomisierten Studienmedikation behandelt und lediglich 3 Patientinnen und Patienten nicht mit der Studienmedikation behandelt wurden.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und gibt an, weshalb er sie als patientenrelevant erachtet.

Die Auswahl der Endpunkte für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt unter Berücksichtigung ihrer Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Statistische Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Metaanalysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, wurde vom pU auf die Beschreibung einer Methodik von Metaanalysen verzichtet. Das ist nachvollziehbar.

Sensitivitätsanalysen

Der pU gibt an, neben der mITT-Population eine andere Analysepopulation als Sensitivitätsanalyse verwendet zu haben. Hierbei handelt es sich jedoch nicht um einen methodischen Faktor, sondern um die ITT-Population der Studie BFORE, die auch Patientinnen und Patienten ohne nachgewiesene Mutation des Philadelphia-Chromosoms enthalten (zur Relevanz dieser Analysen für die vorliegende Nutzenbewertung siehe vorherigen Abschnitt zu Analysepopulationen). Weiterhin gibt der pU an, als Sensitivitätsanalyse für die Auswertung der Endpunkte zu den Nebenwirkungen Ereignisse einzubeziehen, die als Progression der Erkrankung gesehen werden. Für die Nutzenbewertung sind solche Analysen inhaltlich jedoch in der Regel nicht sinnvoll interpretierbar (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass für die Endpunkte Gesundheitszustand nach EQ-5D und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) weitere Sensitivitätsanalysen geplant waren, wie zum Beispiel die Untersuchung von Abbruchmustern. Diese geplanten Sensitivitätsanalysen werden weder in Modul 4 Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben, noch finden sich entsprechende Auswertungen zum relevanten Datenschnitt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d. h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppe, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Der Methodik wird gefolgt.

Die vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 kommentiert.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Überprüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Dennoch wurde zur Überprüfung der Vollständigkeit des angegebenen Studienpools eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst die Zulassungsstudie BFORE. Die Studie BFORE erfüllt alle Ein- und Ausschlusskriterien zur Bewertung der vorliegenden Fragestellung und wird daher in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Der pU hat das Studiendesign und die Studienpopulation der Studie BFORE ausreichend beschrieben.

Gemäß Zulassung [3] kommt eine Behandlung mit Bosutinib für Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph+ CML in der chronischen Phase infrage. Die Patientinnen und Patienten in der Studie BFORE erfüllen das Kriterium „neu diagnostiziert“, da die CML im Median 24 Tage vor Studieneinschluss diagnostiziert worden war. Beim Studieneinschluss hatten laut Angaben des pU in Modul 4 A gut 50 % der Patientinnen und Patienten bereits eine Behandlung mit Hydroxyharnstoff oder Anagrelid erhalten, wobei laut Studienbericht eine Vorbehandlung mit Anagrelid nur bei ≤ 1 % der Patientinnen und Patienten erfolgte.

Die Behandlung mit Hydroxyharnstoff wird nicht als Vorbehandlung der CML aufgefasst, da diese in den derzeitigen Leitlinien (z. B. [7,8]) nicht mehr als Erstlinientherapie, sondern als Initialtherapie erachtet wird. Diese kann vor Klärung des BCR-ABL-1-Status (BCR-ABL: Breakpoint Cluster Region – Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog) eingesetzt werden, wenn wegen des Beschwerdebilds oder extrem erhöhter Leukozytenzahlen die Gefahr eines Hyperviskositätssyndroms besteht. Der Hydroxyharnstoff soll laut Leitlinie nach Beginn der Tyrosinkinaseinhibitor(TKI)-Therapie reduziert werden. Dies wurde in der Studie BFORE umgesetzt, da die Behandlung mit Hydroxyharnstoff nur bis 21 Tage nach der Randomisierung fortgeführt werden durfte.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU begründet in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext durch den Abgleich von Patientencharakteristika in der Studie BFORE mit den Angaben in der European-Society-for-Medical-Oncology(ESMO)-Leitlinie [7] und mit Arbeiten zur Epidemiologie der CML [9-11].

Weitere Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext legt der pU nicht vor.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformation zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des endpunktübergreifenden Verzerrungspotenzials für die Ergebnisse der Studie BFORE sowie für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben sind vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte Gesundheitszustand nach EQ-5D und gesundheitsbezogene Lebensqualität (FACT-Leu) aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch. Dieser Bewertung wird gefolgt. Darüber hinaus liegt noch ein weiterer Grund für die Einschätzung der Ergebnisse als hoch verzerrt vor. Der pU legt zwar Angaben zur Anzahl von Patientinnen und Patienten mit vollständigem Fragebogen zu Monat 24 vor (74 % im Bosutinib-Arm vs. 69 % im Imatinib-Arm), jedoch gibt der pU nicht an, wie viele Patientinnen und Patienten in die MMRM-Auswertung eingegangen sind.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) sowie der spezifischen UEs, die schwer oder schwerwiegend sind, als niedrig. Dieser Bewertung wird nicht gefolgt. Die meisten Behandlungsabbrüche in der Studie BFORE erfolgten aufgrund von UE (19,5 % im Bosutinib-Arm und 11,3 % im Imatinib-Arm) und von Therapieversagen oder Krankheitsprogression (5,3 % im Bosutinib-Arm und 14,5 % im Imatinib-Arm), wobei sich die Anteile zwischen den Therapiearmen stark unterscheiden. Diese Abbruchgründe sind potenziell informativ für das Auftreten von Ereignissen dieser Endpunkte. Aus diesem Grund wird das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte als hoch eingestuft. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse des Endpunkts Abbruch wegen UE sowie aller spezifischen UEs, die nicht schwer oder nicht schwerwiegend sind, aufgrund der fehlenden Verblindung als hoch. Dieser Bewertung wird gefolgt, jedoch wird die informative Zensierung aufgrund der Abbruchgründe Therapieversagen oder Krankheitsprogression als weiterer potenziell verzerrender Aspekt für nicht schwere oder nicht schwerwiegende spezifische UEs eingestuft. Für das spezifische UE Herzerkrankungen (schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) wird das RR für die Nutzenbewertung herangezogen, da der pU hierfür keine Auswertung über die Zeit bis zum ersten Ereignis vorlegt. Auch dieses Ergebnis ist aufgrund der unvollständigen Beobachtung bei unterschiedlichen Abbruchgründen zwischen den Behandlungsarmen potenziell hoch verzerrt.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

In der Studie BFORE war das Gesamtüberleben definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache.

Morbidität

- Ansprechen auf die Therapie (molekulares Ansprechen und zytogenetisches Ansprechen): nicht eingeschlossen

Das molekulare Ansprechen beruht auf der Bestimmung der BCR-ABL-Transkripte, während das zytogenetische Ansprechen auf Basis der Ph⁺ Metaphasen bestimmt wird.

Im Einklang mit diesen beiden Messmethoden beruht die Begründung des pU zum Einschluss des Ansprechens auf die Therapie vorwiegend auf dessen Wert als prädiktiver Faktor für andere womöglich später auftretende patientenrelevante Endpunkte wie das Gesamtüberleben und nicht auf dem Nachweis ihrer Patientenrelevanz. Insofern nimmt der Endpunkt Ansprechen auf die Therapie in der Argumentation des pU die Rolle eines Surrogatendpunkts ein, obwohl er angibt, keine Surrogatendpunkte eingeschlossen zu haben. Daher wurden die vom pU zitierten Quellen [7,8,12-20] auf ihre Argumente hinsichtlich einer Verwertbarkeit für eine Surrogatvalidierung durchgesehen. Für die Validierung ist in der Regel eine hohe Korrelation zwischen den Effekten einer Intervention auf das Surrogat und den patientenrelevanten Endpunkt, den das Surrogat ersetzen soll, zu zeigen [21]. Keine der vom pU zitierten Quellen zeigt, dass das Ansprechen auf die Therapie bei der Behandlung der neu diagnostizierten Ph⁺ CML in der chronischen Phase als valider Surrogatendpunkt erachtet werden könnte.

In Anbetracht dieser Sachlage wird das Therapieansprechen weder als patientenrelevanter Endpunkt noch als validierter Surrogatendpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise): teilweise eingeschlossen

Der pU schließt den Endpunkt Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (akzelerierte Phase oder Blastenkrise) ein, stellt aber die Ergebnisse nicht separat für jede der beiden Komponenten dar. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da nur der Übergang in die Blastenkrise als patientenrelevanter Endpunkt erachtet wird.

Zwar beruht die Diagnose beider Phasen vorwiegend auf Laboruntersuchungen, anders als die akzelerierte Phase, die kaum mit Symptomen einhergeht, ähnelt die Blastenkrise jedoch einer akuten Leukämie, die mit einer Verschlechterung der Allgemeinsymptome, Blutungen, Fieber und Infektionen einhergeht. Unbehandelt verläuft die Blastenkrise in kurzer Zeit tödlich [7,8]. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolgs hinsichtlich der Vermeidung dieser schweren Folgekomplikation und ist somit für die Nutzenbewertung relevant.

Daher wird der Übergang in die Blastenkrise nicht aber der Übergang in die akzelerierte Phase als patientenrelevanter Endpunkt eingeschlossen.

Ergänzend sei darauf hingewiesen, dass laut Studienbericht 10 Patientinnen und Patienten von der chronischen Phase in die akzelerierte Phase übergegangen waren, wobei die Transformation der CML bei der Hälfte der Fälle als Artefakt erachtet wird. Damit stellt sich die Frage, ob der Endpunkt Übergang in die akzelerierte Phase messsicher erhoben werden kann.

- Ereignisfreies Überleben: nicht eingeschlossen

Der Endpunkt ereignisfreies Überleben ist ein kombinierter Endpunkt mit den Komponenten Tod aus jeglichem Grund, Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise und Verlust des kompletten zytogenetischen Ansprechens oder des kompletten hämatologischen Ansprechens. Von diesen Komponenten sind der Tod aus jeglichem Grund und der Übergang in die Blastenkrise bereits als separate Endpunkte eingeschlossen. Die verbleibenden Komponenten sind nicht patientenrelevant (siehe vorhergehende Abschnitte, das hämatologische Ansprechen beruht wie das zytogenetische Ansprechen im Wesentlichen auf Laborwerten und wird mangels Patientenrelevanz ebenfalls nicht eingeschlossen).

- Gesundheitszustand nach EQ-5D VAS: eingeschlossen

Die Erhebung des Gesundheitszustands über die EQ-5D VAS erfolgt anhand einer VAS von 0 bis 100, auf der die Patientin oder der Patient die Frage zu ihrem / seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung beantwortet. Dabei steht 0 für den schlechtesten und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand.

Der pU legt in seinem Dossier zu Bosutinib für die EQ-5D VAS Responderanalysen für die Zeit bis zur Verschlechterung vor. Diese waren in der Studie BFORE nicht präspezifiziert. Der pU verwendet für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung primär eine Minimal important Difference (MID) von ≥ 7 Punkten und stellt zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte dar. Um die Validität dieser MID zu zeigen, bezieht er sich auf die Arbeit Pickard 2007 [22] Diese Arbeit ist jedoch nicht geeignet, die Validität einer MID für den EQ-5D VAS zu zeigen.

Ziel der Arbeit Pickard 2007 war es, eine MID für den EQ-5D Nutzwert und die EQ-5D VAS bei Krebspatienten und zusätzlich insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit Lungenkrebs zu ermitteln. Zu diesem Zweck wurde eine retrospektive Analyse im Querschnittsdesign durchgeführt. Die Daten der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden im Rahmen einer Validierungsstudie für Krebs Symptomskalen erhoben [23]. In die Studie wurden 534 Patientinnen und Patienten mit 11 verschiedenen fortgeschrittenen Krebs-erkrankungen nach Beginn einer Chemotherapie eingeschlossen.

Die Patienten beantworteten in der Studie jeweils einmalig den EQ-5D einschließlich der EQ-5D VAS, den FACT-G sowie eine für die jeweilige Krebsform spezifische Subskala des FACT-Skalensystems. Die Einschätzung des ECOG-PS erfolgte durch die Untersucher.

Zur Abschätzung einer MID zogen die Autoren verschiedene Maße heran. Zum einen präsentieren die Autoren die Standardabweichung (SD) der EQ-5D-VAS-Punktwert-Verteilung (1/2 SD, 1/3 SD) sowie den Standardfehler. Außerdem wurde der mittlere Unterschied der EQ-5D-VAS-Punktwerte bei Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0, 1, 2 oder 3 berechnet. Dies wird von den Autoren als ankerbasiertes Verfahren zur Ermittlung einer MID bezeichnet. In einem weiteren, von den Autoren ebenfalls als ankerbasiert eingeschätztem Verfahren, wurden die Patientinnen und Patienten auf Basis der Ergebnisse des FACT-G Summenscores in Quintile stratifiziert und wiederum der mittlere Unterschied der EQ-5D-VAS-Punktwerte zwischen den Strata berechnet. Diese Stratifizierung wurde damit begründet, dass der Unterschied zwischen den Quintilen einem Schwellenwert von 6 Punkten für den FACT-G nahe komme, der, laut Autoren, in früheren Studien als MID für den FACT-G ermittelt worden sei [24,25].

Alle ermittelten MID-Abschätzungen fußen bei diesem Vorgehen auf einer einzelnen Erhebung und wurden nicht über Veränderungen der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten (Längsschnitt) ermittelt. Die Veränderung soll durch den Vergleich von Patientinnen und Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsschwere – ein unterschiedlicher ECOG-PS oder ein anderes FACT-G-Quintil – quasi „simuliert“ werden.

Bei der MID handelt es sich jedoch um eine von den Patientinnen und Patienten auf individueller Ebene selbst als wichtig wahrgenommene Änderung im interessierenden Endpunkt (hier der Gesundheitszustand) [26-28] und ist deshalb in einer Längsschnittstudie zu ermitteln. Diese Anforderungen werden von der aktuellen methodischen Diskussion zur Bestimmung einer validen MID unterstrichen [29-33]. Die Arbeit Pickard 2007 kann vor dem Hintergrund dieser aktuellen Diskussion somit aufgrund ihres Querschnittsdesigns nicht zur Ableitung einer MID herangezogen werden.

Die in Pickard 2007 eingesetzten Anker sind darüber hinaus ebenfalls nicht zur Ableitung einer MID geeignet.

Beim ECOG-PS handelt es sich um eine Fremdeinschätzung durch den Untersucher und nicht um eine vom Patienten selbst wahrgenommene Einschätzung seines Gesundheitszustands. Somit kann der ECOG-PS nicht als Anker herangezogen werden. Die durch die Stratifizierung der Patientenkohorte in Quintile vermutlich abgebildeten unterschiedlichen Schweregrade der Erkrankung auf Basis der Ergebnisse des FACT-G-Summenscores können eine auf individueller Ebene als wichtig wahrgenommene Änderung im Gesundheitszustand nicht ersetzen. Darüber hinaus bilden die Unterschiede zwischen den Quintilen die für den FACT-G postulierte MID von 6 Punkten nicht ab.

Zusammenfassend werden die vom pU vorgelegten Responderanalysen nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, sondern die Analysen auf Basis des MMRM eingeschlossen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach FACT-Leu: eingeschlossen

Der FACT-Leu besteht aus den 4 generischen Subskalen des FACT-G sowie der leukämiespezifischen Subskala für die Leukämie (Leu) und beruht auf einer Selbsteinschätzung mit einer Recall-Zeit von 7 Tagen. Die generischen Subskalen umfassen die Domänen körperliches Wohlbefinden (PWB), funktionelles Wohlbefinden (FWB) und soziales Wohlbefinden (SWB) mit jeweils 7 Items und die Domäne emotionales Wohlbefinden (EWB) mit 6 Items. Die indikationsspezifische Subskala Leu enthält 17 Items. Die Items haben jeweils 5 Antwortkategorien, die von 0 (überhaupt nicht) bis 4 (sehr viel) reichen. Für die Subskalen und den Gesamtscore bedeuten höhere Werte einen besseren Zustand oder eine bessere Funktionsfähigkeit.

Der pU legt neben Daten zu den 5 Subskalen und zum Gesamtscore des FACT-Leu noch Auswertungen zum FACT-G und zum Trial Outcome Index (TOI) (Subskalen PWB, FWB und Leu) vor. Der pU leitet den Zusatznutzen anhand von Ereigniszeitanalysen als Zeit bis zur Verschlechterung um jeweils skalenspezifische Responsekriterien ab und legt ergänzend Ergebnisse auf Basis des MMRM vor.

Dem Vorgehen des pU wird teilweise gefolgt. Die mittels FACT-Leu gemessene gesundheitsbezogene Lebensqualität wird als patientenrelevant angesehen. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch ausschließlich anhand des FACT-Leu-Gesamtscores, da dieser die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten umfassend betrachtet. Die Ergebnisse zu den 5 Subskalen werden ergänzend dargestellt.

Für die Zeit bis zur Verschlechterung des FACT-Leu-Gesamtscores zieht der pU das Responsekriterium von ≥ 6 Punkten für die Hauptanalyse und von 12 Punkten für die Sensitivitätsanalyse heran. Diese beiden Responsekriterien werden in der Nutzenbewertung nicht herangezogen, da sie zum einen nicht in der Studie BFORE präspezifiziert waren und zum anderen – wie im Folgenden begründet wird – nicht hinreichend validiert sind.

Die Validität des über die MID operationalisierten Responsekriteriums geht aus den vom pU zitierten Quellen (Cella 2012 [34] und G-BA 2013 [14]) nicht hervor. Bei der vom pU angeführten Referenz Webster 2003 [35] handelt es sich um ein Review zu FACIT-Fragebogen. Darin werden zwar Quellen zu MIDs der Subskalen PWB, EWB, FWB (nicht für SWB) zitiert; jedoch bezieht sich keine dieser Quellen auf Patientinnen und Patienten mit CML.

Die Quelle Cella 2012 [34] hat zwar die Validierung des FACT-Leu bei Patienten mit Leukämie zum Ziel, die Autoren schreiben aber, dass die in der Studie erhobenen Daten nicht ausreichen, um eine MID oder ähnliche Interpretationshilfen für die FACT-Leu-Subskala stabil schätzen zu können. Darüber hinaus machen Cella und Trask, die beide Mitglieder der FACIT-Gruppe sind, in den Publikationen Cella 2012 [34] und Trask 2013 [36] unterschiedliche Aussagen bezüglich der Eignung beziehungsweise des Einsatzes der MIDs

für die FACT-Leu-Subskala und den FACT-Leu-Gesamtscore. In Anbetracht dieser Unstimmigkeiten werden anstelle der vom pU bei der Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Responderanalysen die Analysen auf Basis des MMRM berücksichtigt.

Nebenwirkungen

In der Studie BFORE wurden die Nebenwirkungen zwischen dem Beginn der randomisierten Studienbehandlung und bis zu 28 Tage nach dem Ende der Studienbehandlung erhoben. Gemäß Studienprotokoll sollten in der Studie BFORE auch eine Verschlechterung der Symptome der Grunderkrankung als UE berichtet werden. Der pU legt für die Endpunkte SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UE Überlebenszeitanalysen sowohl mit als auch ohne Erfassung der Ereignisse, die mit der Progression der Grunderkrankung zusammenhängen vor. Der pU schließt hierbei die bevorzugten Begriffe (PTs) akute myeloische Leukämie, chronische myeloische Leukämie und leukämische Retinopathie aus den Hauptanalysen zu Nebenwirkungen aus.

Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar. Dennoch enthalten die vom pU vorgelegten Auswertungen zu UEs weitere Ereignisse, die sowohl von der Progression der Grunderkrankung als auch durch die Studienbehandlung verursacht worden sein können. Typische Symptome der CML sind z. B. Fatigue, Gewichtsverlust und Anämie. Wie hoch der jeweilige Anteil in den beiden Studienarmen ist, der auf die Progression der Grunderkrankung beziehungsweise die Studienbehandlung zurückzuführen ist, lässt sich nicht bestimmen.

Die Ergebnisse zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbruch wegen UE werden in der vorliegenden Nutzenbewertung aus folgenden Gründen trotzdem als interpretierbar erachtet:

- Im Verlauf der Studie traten auf der Nutzenseite nur sehr wenige Progressionsereignisse auf (z. B. Übergang in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise: 6/246 vs. 7/241 Patientinnen und Patienten).
- Der Anteil der fraglichen Ereignisse ist bei den schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), SUEs und Abbruch wegen UE vergleichsweise gering; z. B. betrug der Anteil Patienten mit einer Fatigue vom CTCAE-Grad ≥ 3 weniger als 1 % und mit einer Anämie vom CTCAE-Grad ≥ 3 nur ca. 5 %. Die Gesamtrate schwerer UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) hingegen betrug 65,4 % vs. 47,7 %. Weitere Angaben finden sich in den Tabellen mit den häufigen UEs in Anhang B.

Im Folgenden wird der Umgang mit den einzelnen Endpunkten aus den Nebenwirkungen beschrieben.

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- Gesamtrate SUEs: eingeschlossen
- Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Gesamtrate Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 A eine Auswahl spezifischer UEs beziehungsweise UEs von besonderem Interesse dar. Dabei hat der pU die spezifischen UEs auf Basis von Häufigkeiten in der Studie BFORE identifiziert. Die UEs von besonderem Interesse sind laut pU UE, die im Zusammenhang mit der vorliegenden Indikation eine besondere Relevanz aufweisen. Der Auswahl des pU wird nur teilweise gefolgt.

Spezifische UEs für die Nutzenbewertung werden zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Die vom pU vorgelegten UEs von besonderem Interesse wurden erst im Studienbericht aber nicht bereits im Studienprotokoll oder im Statistical Analysis Plan (SAP) zusammengestellt. Da die Operationalisierung der vom pU vorgelegten UEs von besonderem Interesse somit nicht eindeutig präspezifiziert war, wurden diese nur dann herangezogen, wenn die Betrachtung der aufgetretenen Ereignisse in der Studie zeigt, dass die jeweils vom pU zugrunde gelegten UEs das für diese Bewertung ausgewählte spezifische UE hinreichend gut abbildet.

Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC)
- Diarrhö (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Beeinträchtigung der Leberfunktion (zusammengesetzt aus mehreren PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Lipase erhöht (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Ödem (zusammengesetzt aus mehreren PT)
- Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)
- Ausschlag (PT)
- Thrombozytopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)
- Herzerkrankungen (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)

Im Dossier des pU liegen Ereigniszeitanalysen für alle ausgewählten spezifischen UEs außer Herzerkrankungen vor.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Der pU untersucht in Modul 4 A die folgenden Subgruppenmerkmale:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Region (USA, Kanada und Westeuropa vs. Osteuropa, Lateinamerika und Südamerika vs. übrige Regionen)
- Sokal-Score (geringes Risiko [Sokal-Score < 0,8] vs. mittleres Risiko [Sokal-Score ≥ 0,8 bis ≤ 1,2] vs. hohes Risiko [Sokal-Score > 1,2])

Diese Subgruppenmerkmale werden auch in der vorliegenden Bewertung herangezogen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die Studie BFORE dem Evidenzlevel 1a zu und leitet auf Studienebene ein niedriges Verzerrungspotenzial ab. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Auf der Ebene der einzelnen Endpunkte sieht der pU für die patientenberichteten Endpunkte (EQ-5D VAS und FACT-Leu) sowie für die Endpunkte der Nebenwirkungen mit Ausnahme der SUEs und der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein hohes Verzerrungspotenzial. Diesem Vorgehen wird auch gefolgt. Nicht gefolgt wird dem pU in seiner Einschätzung, dass für die SUEs und schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ein niedriges Verzerrungspotenzial vorliegt (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Der pU schätzt die „Validität“ der Studie BFORE als hinreichend ein, um auf Endpunktebene in Abhängigkeit vom Verzerrungspotenzial Hinweise auf oder Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen ableiten zu können. Diese Einschätzung wird geteilt.

Der pU sieht die Daten für die Endpunkte Gesamtüberleben, ereignisfreies Überleben und Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase als „unreif“ an, weshalb auf ihrer Grundlage noch keine Zusatznutzenaussagen getroffen werden könnten. Diese Einschätzung wird nicht geteilt. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden für alle patientenrelevanten Endpunkte (zur Auswahl siehe Abschnitt 2.7.2.4.3), für die verwertbare Daten vorliegen, Aussagen zum Zusatznutzen getroffen.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU leitet für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Bosutinib im Vergleich zu Imatinib ab. Dabei merkt der pU an, dass eine vollständige Bilanzierung aller Nutzen- und Schadensaspekte zum jetzigen Zeitpunkt einigen bedeutsamen Therapiezielen noch nicht gerecht werde, und die Aussagesicherheit deshalb als Anhaltspunkt eingestuft wird.

Diese Einschätzung des pU wird nicht geteilt und stattdessen ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.

In der Ableitung des pU beruht das Vorliegen des Zusatznutzens auf der Nutzenseite auf dem statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Bosutinib für die Zeit bis zum Ansprechen auf die Therapie (für MMR und MR⁴). Ein frühes und tiefes molekulares Ansprechen gelte als prognostischer Meilenstein und ein langanhaltendes, tiefes Ansprechen stelle die Voraussetzung für einen möglichen Therapiestopp dar und gehe mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für ein anschließendes remissionsfreies Überleben einher. Für die Endpunkte Gesamtüberleben, Transformation in die akzelerierte Phase oder in die Blastenkrise und ereignisfreies Überleben sieht der pU bislang keinen Zusatznutzen, die Daten zur Beurteilung der Daten seien aber noch nicht „reif“. Des Weiteren leitet der pU einen Zusatznutzen beträchtlichen Ausmaßes für Bosutinib im Vergleich zu Imatinib für spezifische UEs der Ödeme, Muskelspasmen und Myalgien ab.

Für die spezifischen UEs auf Basis von Leberwerten, gastrointestinalen Ereignissen, Herzerkrankungen, Hautausschlag und Thrombozytopenie leitet der pU einen geringeren Nutzen ab, jedoch ohne dabei das Ausmaß des höheren Schadens zu berücksichtigen. Bei der Interpretation des Ergebnisses gibt der pU an, dass es sich bei diesen UEs insbesondere im

Hinblick auf die Hepatotoxizität und gastrointestinale Toxizität um bereits bekannte Risiken handele, die durch geeignete Überwachungsmaßnahmen und eine unterstützende Behandlung gut kontrollierbar und behandelbar seien.

Die Einschätzung des pU wird nicht geteilt. Das Therapieansprechen wird in der vorliegenden Nutzenbewertung weder als patientenrelevanter Endpunkt noch als validierter Surrogatendpunkt angesehen (zur Auswahl der Endpunkte siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Darüber hinaus wurde für die Bewertung der Nebenwirkungen auch die Graduierung des höheren Schadens in gering, beträchtlich und erheblich berücksichtigt. Aufgrund der negativen Effekte bei schweren UEs und einer Reihe von spezifischen UEs mit zum Teil erheblichen Ausmaß wird in der vorliegenden Nutzenbewertung in der Gesamtabwägung abweichend vom pU ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen abgeleitet.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Bosutinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, findet sich in Abschnitt 2.5 des vorliegenden Berichts.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Bosutinib herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die chronische myeloische Leukämie (CML) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar. Bosutinib ist gemäß der Fachinformation [3] angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver CML (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP),
- Ph⁺ CML in der CP, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor (TKI) vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoptionen angesehen werden.

In der vorliegenden Bewertung ist nur die Patientengruppe zu betrachten, die durch die Zulassungserweiterung neu zum Anwendungsgebiet hinzugekommen ist. Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt als erwachsene Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert, dass vor dem Hintergrund patientenindividueller Komorbiditäten und Vorerkrankungen ein therapeutischer Bedarf an zusätzlichen wirksamen und gut verträglichen Behandlungsoptionen besteht. Bosutinib könne das Spektrum der verfügbaren TKI erweitern.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU berechnet die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in 4 Schritten.

1) Erwachsene mit neu diagnostizierter CML

Zunächst zieht der pU die Inzidenz der CML in Deutschland für das aktuellste verfügbare Jahr 2014 auf Basis von Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) im Robert Koch-Institut mit Stand vom 29.11.2017 heran [11]. Um die Anzahl der Erwachsenen abzubilden, gibt der pU die Fallzahl jeweils für die Altersgrenze ab 15 Jahren und ab 20 Jahren an, da die Daten des ZfKD nur für festgelegte Altersgruppen öffentlich verfügbar sind. Auf diese Weise ermittelt er eine Spanne von 1034 bis 1041 Erwachsenen mit neu diagnostizierter CML.

2) Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML

Auf Basis der Publikationen Faderl 1999, Hehlmann 2007 und Morris 2011 gibt der pU an, dass bei ca. 90 % bis 95 % aller Patientinnen und Patienten mit CML eine Ph⁺ CML vorliegt [9,16,37].

Durch Übertragung dieser Werte auf die zuvor ermittelte Anzahl Erwachsener mit neu diagnostizierter CML berechnet der pU 930 bis 989 Patientinnen und Patienten mit Ph⁺ CML.

3) Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase

Anschließend zieht der pU Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten heran, die sich bei Diagnose in der chronischen Phase befinden. Er geht von einer Anteilsspanne von 86 % bis 95 % aus. Diese Angaben stammen aus 4 Publikationen, von denen sich 1 auf Daten eines 20 Länder umfassenden europäischen Registers [38] und 3 auf Registerdaten einzelner europäischer Länder (Litauen, Niederlande und Schweden) beziehen [39-41].

Auf Grundlage der genannten Anteilsspanne und der im vorherigen Schritt berechneten Anzahl ermittelt der pU eine Anzahl von 800 bis 939 Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase.

4) Anzahl der Patientinnen und Patientin in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt legt der pU einen GKV-Anteil von 86,53 % zugrunde und berechnet eine Anzahl von 692 bis 813 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Insgesamt sind seine Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in der Größenordnung plausibel.

In seiner Berechnung geht der pU von der Inzidenz der CML im Jahr 2014 laut ZfKD aus [11] und legt damit die jährliche Zahl der Neuerkrankungen für das aktuellste verfügbare Jahr zugrunde. Seine Angaben entsprechen dem derzeitigen Stand der öffentlich verfügbaren Daten des ZfKD (29.11.2017). Das Vorgehen zur Annäherung an die Anzahl der Erwachsenen mit CML mithilfe einer Spanne ist vor dem Hintergrund der vom ZfKD festgelegten Altersgruppen nachvollziehbar. Aufgrund der geringen Anzahl neu erkrankter Kinder und Jugendlicher mit CML ergibt sich dabei nur eine geringe Differenz zwischen Ober- und Untergrenze.

Die Anteilswerte der Ph⁺ CML und der CML in der chronischen Phase lassen sich anhand der von ihm zitierten Publikationen [9,16,37-41] nachvollziehen.

Für den Anteil der CML in der chronischen Phase greift der pU auf europäische Registerdaten zurück [38-41], deren Angaben sich auf den Zeitpunkt der Diagnose beziehungsweise der Fallmeldung beziehen. Nur in 1 der Publikationen wurden unter anderem Daten von

Patientinnen und Patienten aus Deutschland berücksichtigt [38]. Der pU bildet eine Spanne auf Basis der ihm vorliegenden Publikationen [38-41], um der Unsicherheit der Angaben Rechnung zu tragen.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Ausgehend von einer weitgehend stabilen Inzidenzrate und einer steigenden Bevölkerungszahl geht der pU von einem geringfügigen Anstieg der Inzidenz bis ins Jahr 2023 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt:

- Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib.

Der pU macht Angaben zu den Kosten für die 3 genannten Arzneimittel.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [3,4,42,43]. Er geht für alle Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlungsdauer von 365 Tagen aus. Dies ist plausibel, da in den Fachinformationen [3,4,42,43] keine maximale Therapiedauer angegeben ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [3,4,42,43].

Für Bosutinib setzt der pU einen Verbrauch von 1-mal 400 mg pro Tag an.

Der pU geht für Imatinib ebenfalls von einem Verbrauch von 1-mal 400 mg pro Tag aus. Er setzt pro Tag 4 Tabletten zu je 100 mg Wirkstoff an. Dies führt zu geringeren Jahres-therapiekosten als der Verbrauch von 1 Tablette mit 400 mg Wirkstoff pro Tag.

Für Nilotinib legt der pU einen Verbrauch von 2-mal 300 mg pro Tag zugrunde und für Dasatinib setzt er einen Verbrauch von 1-mal 100 mg pro Tag an.

3.2.3 Kosten

Bosutinib ist in der vom pU berücksichtigten Wirkstärke 400 mg mit Stand vom 15.06.2018 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Bei Abfrage mit diesem Datum ergeben sich mit 3487,51 € höhere Kosten pro Packung (28 Filmtabletten) als vom pU angegeben (3291,51 €), da er den Herstellerrabatt berücksichtigt, obwohl dieser gemäß dem Eintrag in der Lauer-Taxe nicht anfällt.

Die Angaben des pU zu den Kosten von Imatinib, Nilotinib und Dasatinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.04.2018 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an. Es können bei allen Therapien zusätzlich notwendige Leistungen angesetzt werden. Dazu zählen unter anderem Untersuchungen der Lungen- oder Nierenfunktion und Bestimmungen des Blutbilds.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten.

Für Bosutinib gibt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 42 905,75 € an. Dieser Wert stellt aufgrund der fehlerhaften Berücksichtigung des Herstellerrabatts eine Unterschätzung dar.

Der pU ermittelt Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 1474,60 € für Imatinib, in Höhe von 45 508,20 € für Nilotinib und in Höhe von 64 699,90 € für Dasatinib. Diese Angaben liegen in einer plausiblen Größenordnung.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass gemäß der Fachinformation [3] als Kontraindikation für Bosutinib z. B. eine Einschränkung der Leberfunktion zu nennen ist. Laut pU liegen jedoch keine Daten zur Häufigkeit des Vorliegens der Gegenanzeigen in der Zielpopulation von Bosutinib vor.

Mit Bezug auf die vorliegende Zielpopulation geht der pU von einem zukünftigen Versorgungsanteil von 1,3 % bis 1,6 % für Bosutinib aus ohne dabei genau zu beschreiben, worauf diese Angabe beruht.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Insgesamt sind seine Angaben in der Größenordnung plausibel.

Die Angaben zu den Arzneimittelkosten von Bosutinib stellen aufgrund der fehlerhaften Berücksichtigung des Herstellerrabatts eine Unterschätzung dar.

Die vom pU für Imatinib, Nilotinib und Dasatinib ermittelten Arzneimittelkosten sind in der Größenordnung plausibel.

Der pU macht keine Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit:

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

Die vorliegende Nutzenbewertung betrifft die Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der chronischen Phase.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 21 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 21: Bosutinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph ⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)	Imatinib oder Nilotinib oder Dasatinib	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^b
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert.</p> <p>b: In die relevante Studie wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>CP: chronische Phase; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 22: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Bosutinib	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	692–813	Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch und methodisch nachvollziehbar. Insgesamt sind seine Angaben in der Größenordnung plausibel.
a: Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive CML; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin beziehungsweise Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in €	Kommentar
Bosutinib	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	42 905,75	Die vom pU für Bosutinib ausgewiesenen Arzneimittelkosten stellen aufgrund der fehlerhaften Berücksichtigung des Herstellerrabattes eine Unterschätzung dar. Der pU macht keine Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
zweckmäßige Vergleichstherapie			
Imatinib	Erwachsene mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	1474,60	Die Angaben des pU zu den Arzneimittelkosten liegen in einer plausiblen Größenordnung. Der pU macht keine Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.
Nilotinib		45 508,20	
Dasatinib		64 699,90	
a: Angaben des pU. Die Angaben beinhalten die Arzneimittelkosten. CML: chronische myeloische Leukämie; CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive CML; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung sind ausführlich in der Fach- und Gebrauchsinformation sowie im RMP von Bosutinib beschrieben.

Die Therapie sollte von einem in der Diagnose und Behandlung von CML-Patienten erfahrenen Arzt eingeleitet werden.

Die empfohlene Dosis beträgt 400 mg Bosutinib einmal täglich; es soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

In der Phase-III-Studie mit Patienten, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, waren schrittweise Dosissteigerungen um je 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 600 mg zulässig, wenn der Patient zum Zeitpunkt Monat 3 keine BCR-ABL-Transkriptlevel $\leq 10\%$ aufwies, zum Zeitpunkt der Dosiserhöhung keine Nebenwirkungen dritten oder vierten Grades entwickelte und alle nicht hämatologischen Toxizitäten von Schweregrad 2 auf mindestens Schweregrad 1 abgeklungen waren. Dosen über 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Nachdem die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit einer um 100 mg reduzierten Dosis einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder an die Start-Dosis bei Beginn der Therapie anzupassen. Wenn bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen der Rückgang dieser Werte länger als 4 Wochen dauert, sollte ein Abbruch der Bosutinib-Behandlung in Betracht gezogen werden; ebenso, wenn gleichzeitig die Bilirubinwerte und der alkalische Phosphatase-Wert erhöht sind.

Bei Auftreten von hämatologischen Nebenwirkungen (schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie) wird folgende Dosisreduktion empfohlen:

Tabelle 1-17: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

<i>ANZ < 1,0 x 10⁹/l und/ oder Thrombozyten < 50 x 10⁹/l</i>	<i>Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ ≥ 1,0 x 10⁹/l und Thrombozyten ≥ 50 x 10⁹/l. Bei einer Erholung innerhalb von 2 Wochen, Behandlung mit Bosutinib mit der gleichen Dosis fortführen. Bleiben die Blutwerte länger als 2 Wochen niedrig, Dosis nach der Erholung um 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Tritt die Zytopenie erneut auf, Dosis nach der Erholung um weitere 100 mg reduzieren und Behandlung fortführen. Dosen unter 300 mg/Tag wurden angewendet. Die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen.</i>
<i>ANZ: Absolute Neutrophilenzahl.</i>	

Gegenanzeigen für die Anwendung bestehen bei Überempfindlichkeit gegen Bosutinib oder einen der sonstigen Bestandteile und bei einer Leberfunktionsstörung.

In Abschnitt 4.4 der Fachinformation sind folgende Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung aufgeführt:

- Leberfunktionsstörungen*
- Diarrhö und Erbrechen*
- Myelosuppression*
- Flüssigkeitsretention*
- Serumlipase*
- Infektionen*
- Proarrhythmisches Potenzial*
- Nierenfunktionsstörung*
- Schwere Hautreaktionen*
- Tumorlyse-Syndrom*
- Hepatitis-B-Reaktivierung*
- Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren*
- CYP3A-Induktoren*
- Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln*

Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Das Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden. Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Pfizer. Fachinformation zu Bosulif (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten; Stand der Information: Mai 2018. 2018.
4. Novartis Europharm. Fachinformation zu Glivec (Imatinib) Filmtabletten; Stand der Information: September 2017. 2017.
5. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. 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.
8. Hochhaus A, Gabriela M. Baerlocher, Brümmendorf TH, Le Coutre P, Metzler M, Petzer A et al. Chronische myeloische Leukämie (CML) [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 06.2018 [Zugriff: 16.07.2018]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>.
9. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(3): 164-172.
10. Hoglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* 2015; 94(Suppl 2): S241-S247.
11. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen im Jahr 2014 für die CML (C92.1); Datenstand: 29.11.2017 [online]. [Zugriff: 14.02.2018]. URL: www.krebsdaten.de/abfrage.
12. 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): 872-884.

13. European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: condition specific guidance [online]. 17.12.2015 [Zugriff: 19.03.2018]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201945.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Bosutinib: 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 [online]. 01.08.2013 [Zugriff: 29.11.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>.
15. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia* 2012; 26(9): 2096-2102.
16. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* 2007; 370(9584): 342-350.
17. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, Müller MC, Kaeda JS, Foroni L et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and STI571 (IRIS). *Blood* 2010; 116(19): 3758-3765.
18. Vigil CE, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Interpretation of cytogenetic and molecular results in patients treated for CML. *Blood Rev* 2011; 25(3): 139-146.
19. Von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(7): 114-121.
20. 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): 232-238.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.
22. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007; 5: 70.
23. Pickard AS, De Leon MC, Kohlmann T, Cella D, Rosenbloom S. Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. *Med Care* 2007; 45(3): 259-263.

24. Eton DT, Cella D, Yost KJ, Yount SE, Peterman AH, Neuberg DS et al. A combination of distribution- and anchor-based approaches determined minimally important differences (MIDs) for four endpoints in a breast cancer scale. *J Clin Epidemiol* 2004; 57(9): 898-910.
25. Steel JL, Eton DT, Cella D, Olek MC, Carr BI. Clinically meaningful changes in health-related quality of life in patients diagnosed with hepatobiliary carcinoma. *Ann Oncol* 2006; 17(2): 304-312.
26. De Vet HCW, Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL. *Measurement in Medicine: a practical guide*. Cambridge: Cambridge University Press; 2011.
27. Fayers PM, Machin D. *Quality of life: the assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes*. Chichester: Willey Blackwell; 2016.
28. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status: ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989; 10(4): 407-415.
29. Carrasco-Labra A, Devji T, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Prasad M, Devasenapathy N et al. Minimally important difference estimates and assessment of their credibility for patient-reported outcomes in adults: a systematic survey. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 59.
30. Devji T, Carrasco-Labra A, Lytvyn L, Johnston B, Ebrahim S, Furukawa T et al. A new tool to measure credibility of studies determining minimally important difference estimates. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 58.
31. Devji T, Guyatt G, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. The importance of minimal important differences to inform systematic reviews and clinical practice guidelines: an example. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; (9 Suppl 1): 76.
32. Devji T, Guyatt GH, Lytvyn L, Brignardello-Petersen R, Foroutan F, Sadeghirad B et al. Application of minimal important differences in degenerative knee disease outcomes: a systematic review and case study to inform BMJ Rapid Recommendations. *BMJ Open* 2017; 7(5): e015587.
33. Coon CD, Cook KF. Moving from significance to real-world meaning: methods for interpreting change in clinical outcome assessment scores. *Qual Life Res* 2018; 27(1): 33-40.
34. Cella D, Jensen SE, Webster K, Hongyan D, Lai JS, Rosen S et al. Measuring health-related quality of life in leukemia: the Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia (FACT-Leu) questionnaire. *Value Health* 2012; 15(8): 1051-1058.
35. Webster K, Cella D, Yost K. The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) measurement system: properties, applications, and interpretation. *Health Qual Life Outcomes* 2003; 1: 79.
36. Trask PC, Cella D, Powell C, Reisman A, Whiteley J, Kelly V. Health-related quality of life in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2013; 37(1): 9-13.

37. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol* 2011; 730: 33-61.
38. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D et al. The EUTOS population-based registry: incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 European countries. *Leukemia* 2015; 29(6): 1336-1343.
39. Beinortas T, Tavoriene I, Zvirblis T, Gerbutavicius R, Jurgutis M, Griskevicius L. Chronic myeloid leukemia incidence, survival and accessibility of tyrosine kinase inhibitors: a report from population-based Lithuanian haematological disease registry 2000-2013. *BMC Cancer* 2016; 16: 198.
40. Geelen IGP, Thielen N, Janssen J, Hoogendoorn M, Roosma TJA, Willemsen SP et al. Treatment outcome in a population-based, 'real-world' cohort of patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2017; 102(11): 1842-1849.
41. Bjorkholm M, Ohm L, Eloranta S, Derolf A, Hultcrantz M, Sjoberg J et al. Success story of targeted therapy in chronic myeloid leukemia: a population-based study of patients diagnosed in Sweden from 1973 to 2008. *J Clin Oncol* 2011; 29(18): 2514-2520.
42. Bristol-Myers Squibb Pharma. Fachinformation zu SPRYCEL (Dasatinib) Filmtabletten; Stand der Information: Juni 2017. 2017.
43. Novartis Europharm. Fachinformation zu Tasigna (Nilotinib) 50/200 mg Hartkapseln; Stand der Information: November 2017. 2017.

Anhang A – Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Mortalität

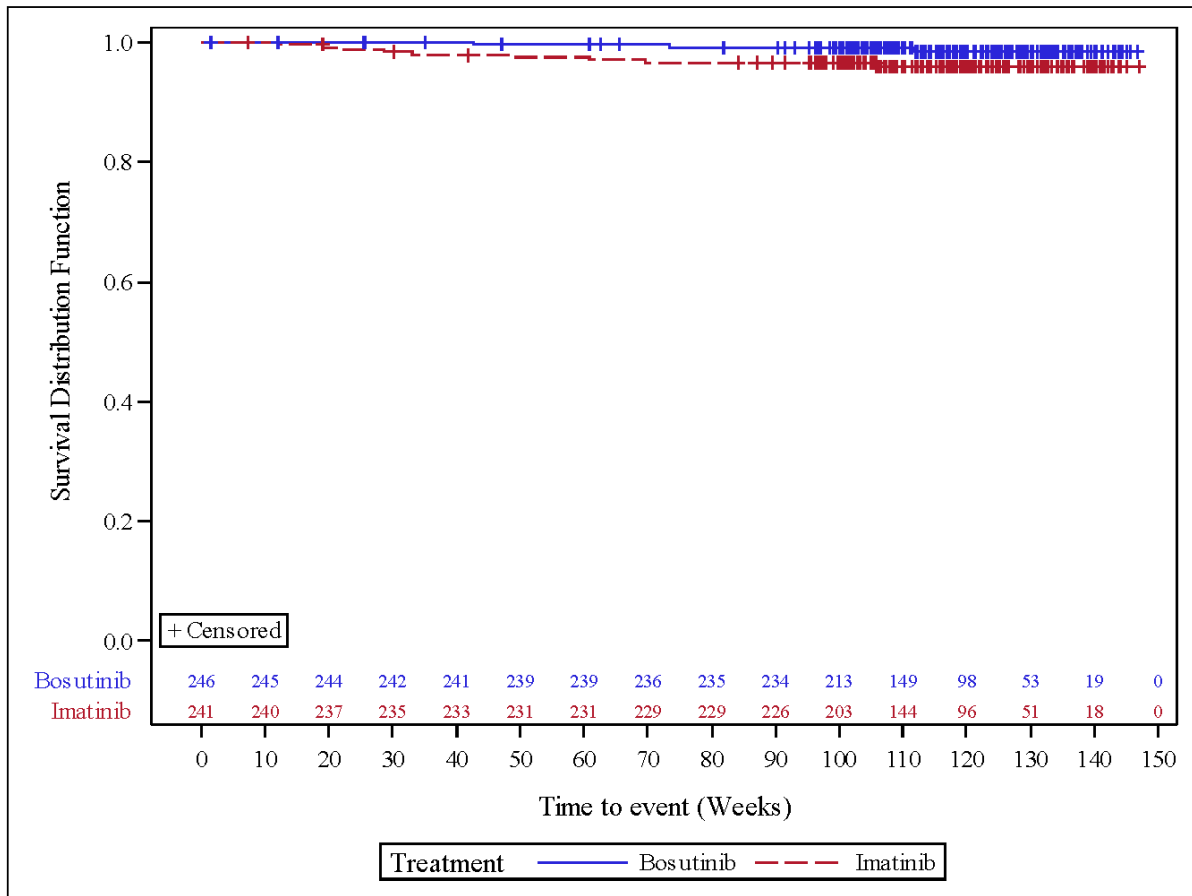


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben aus der Studie BFORE (mITT-Population)

A.2 Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Nicht zutreffend, da der Zusatznutzens auf Basis von MMRM-Analysen abgeleitet wird.

A.3 Nebenwirkungen

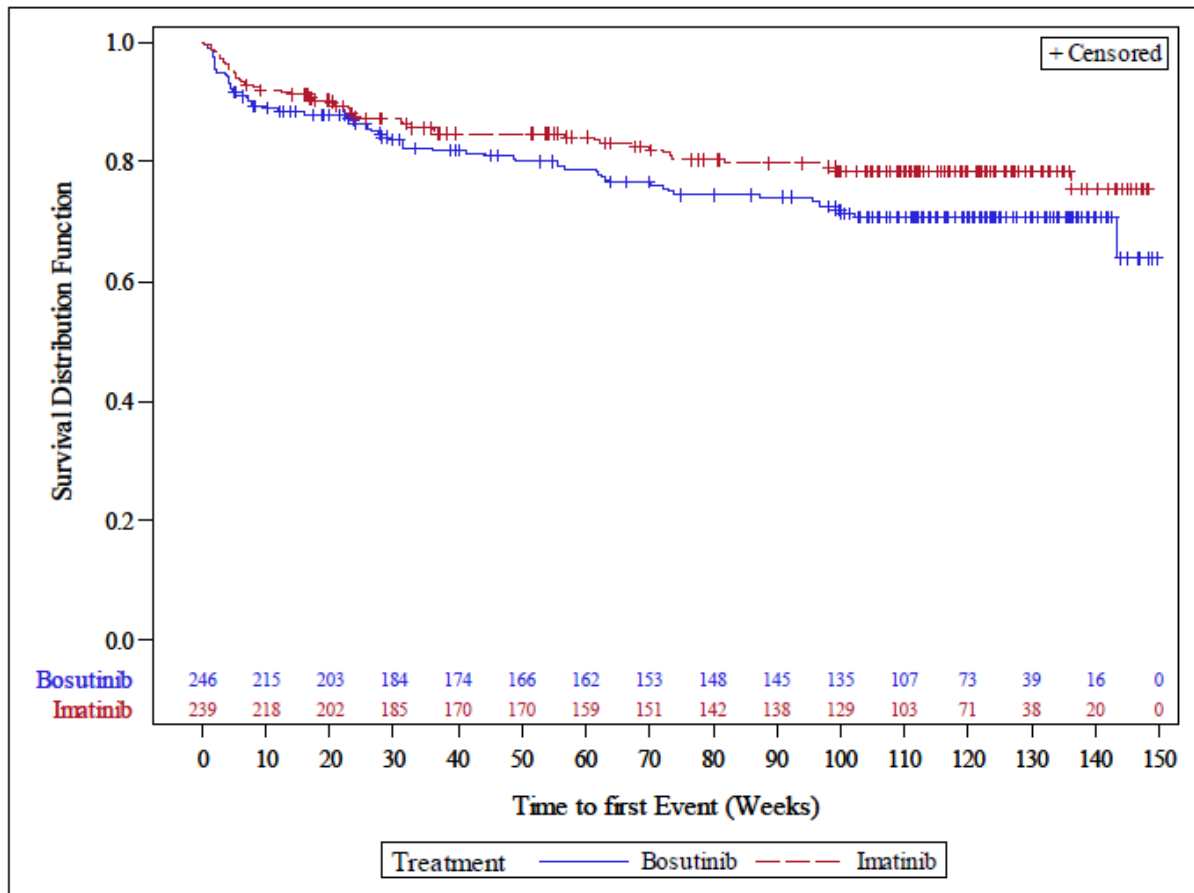


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten SUE aus der Studie BFORE (mITT-Population)

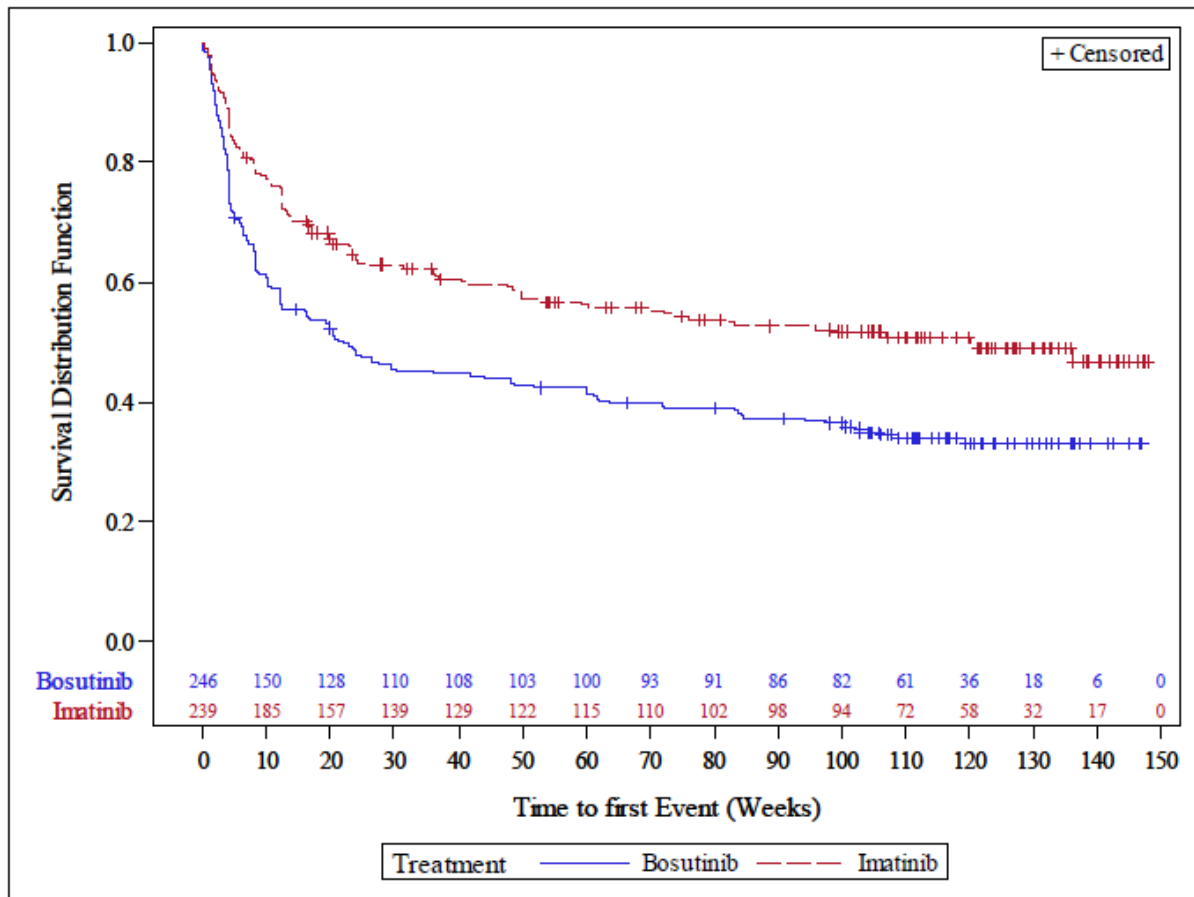


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) aus der Studie BFORE (mITT-Population)

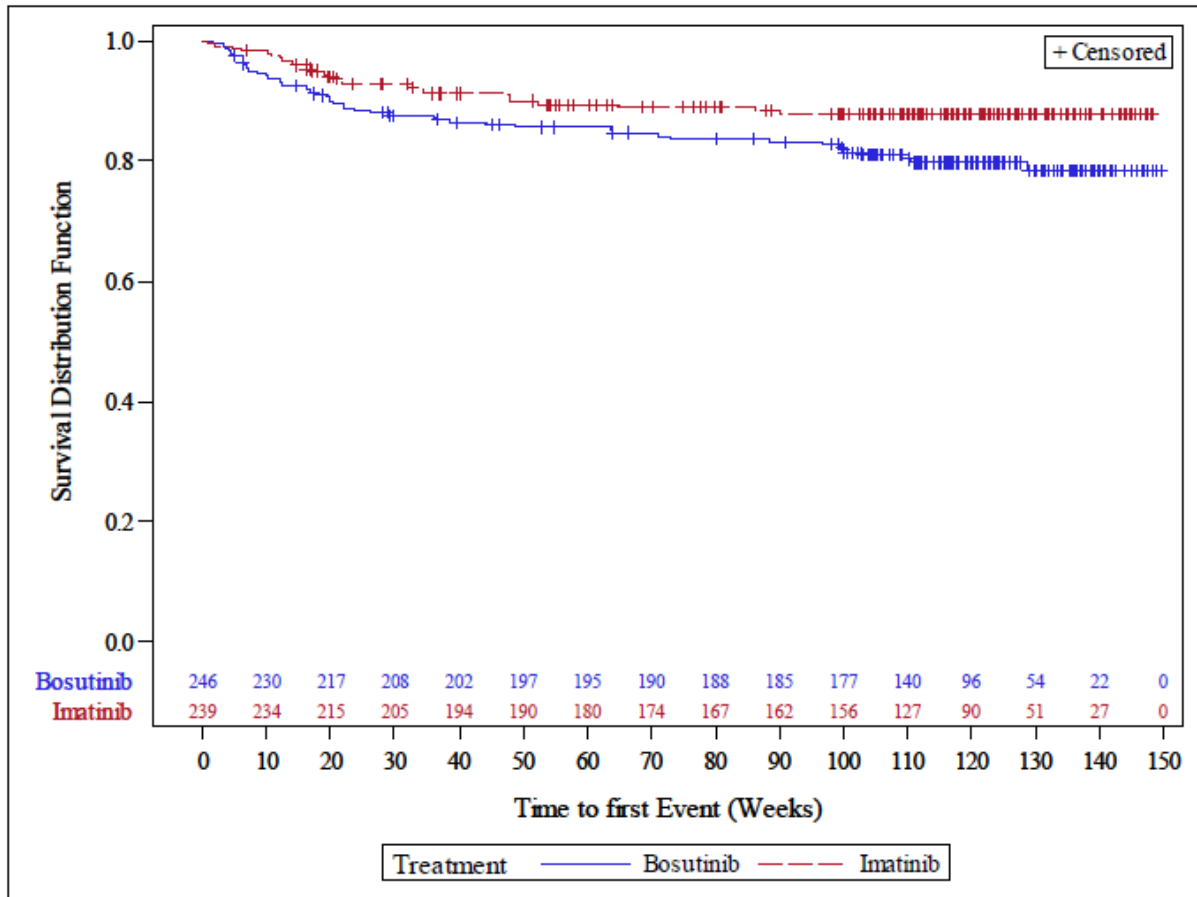


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum Abbruch wegen UE aus der Studie BFORE (mITT-Population)

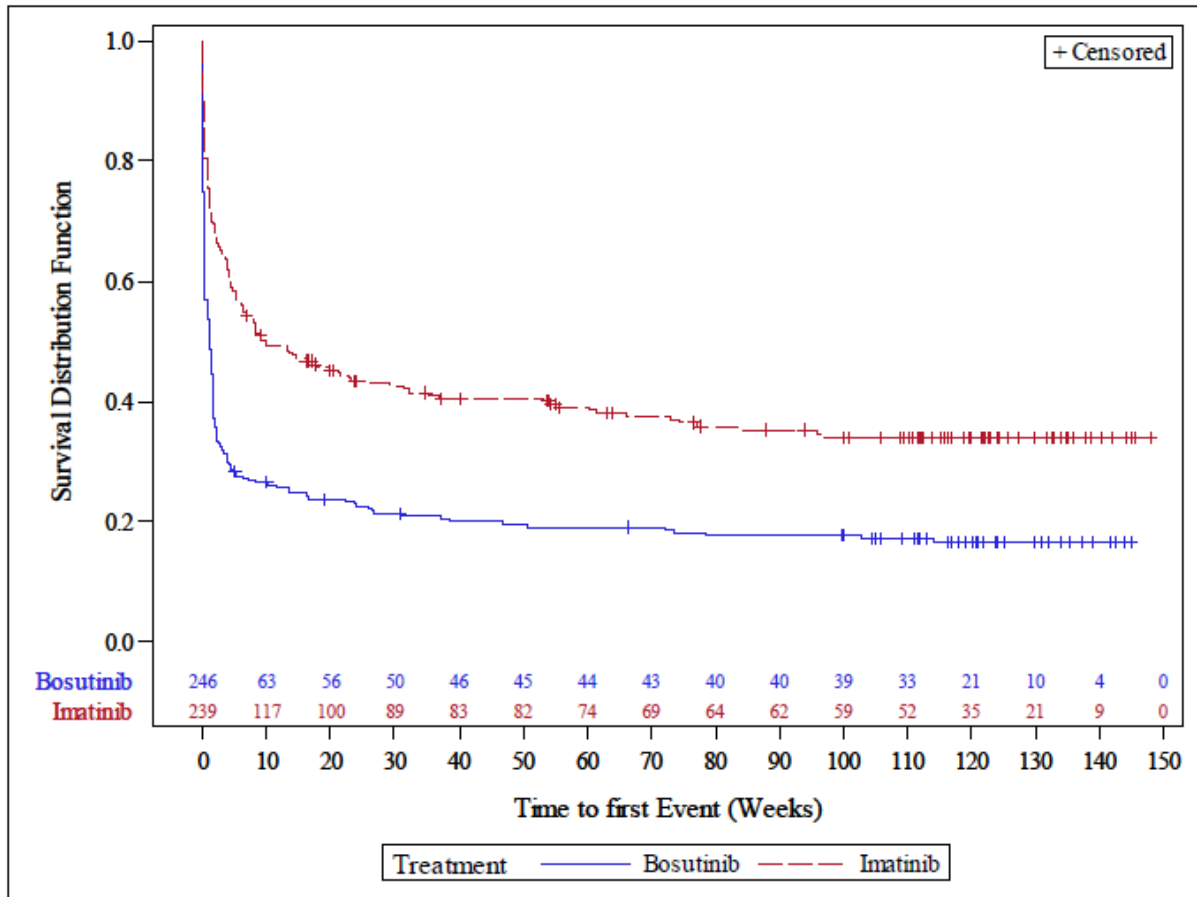


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts aus der Studie BFORE (mITT-Population)

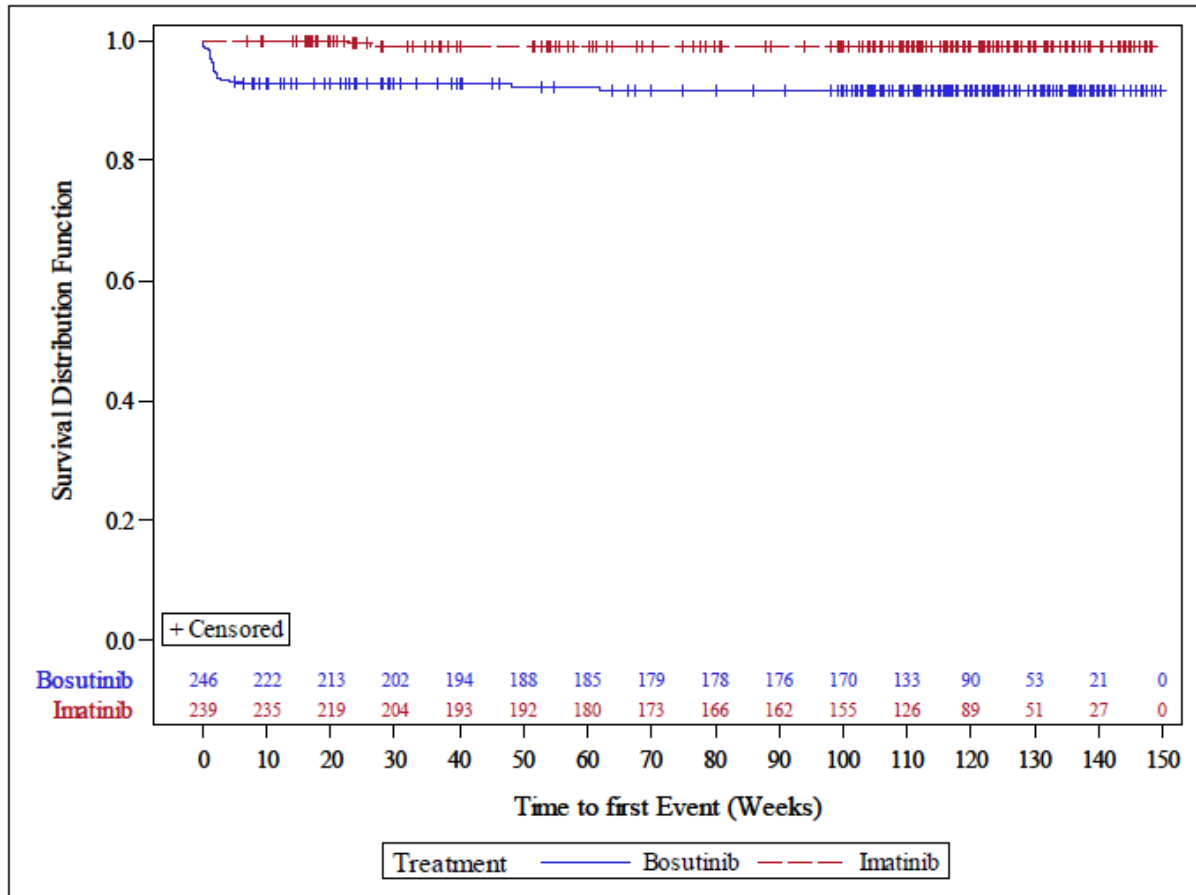


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Diarrhö aus der Studie BFORE (mITT-Population)

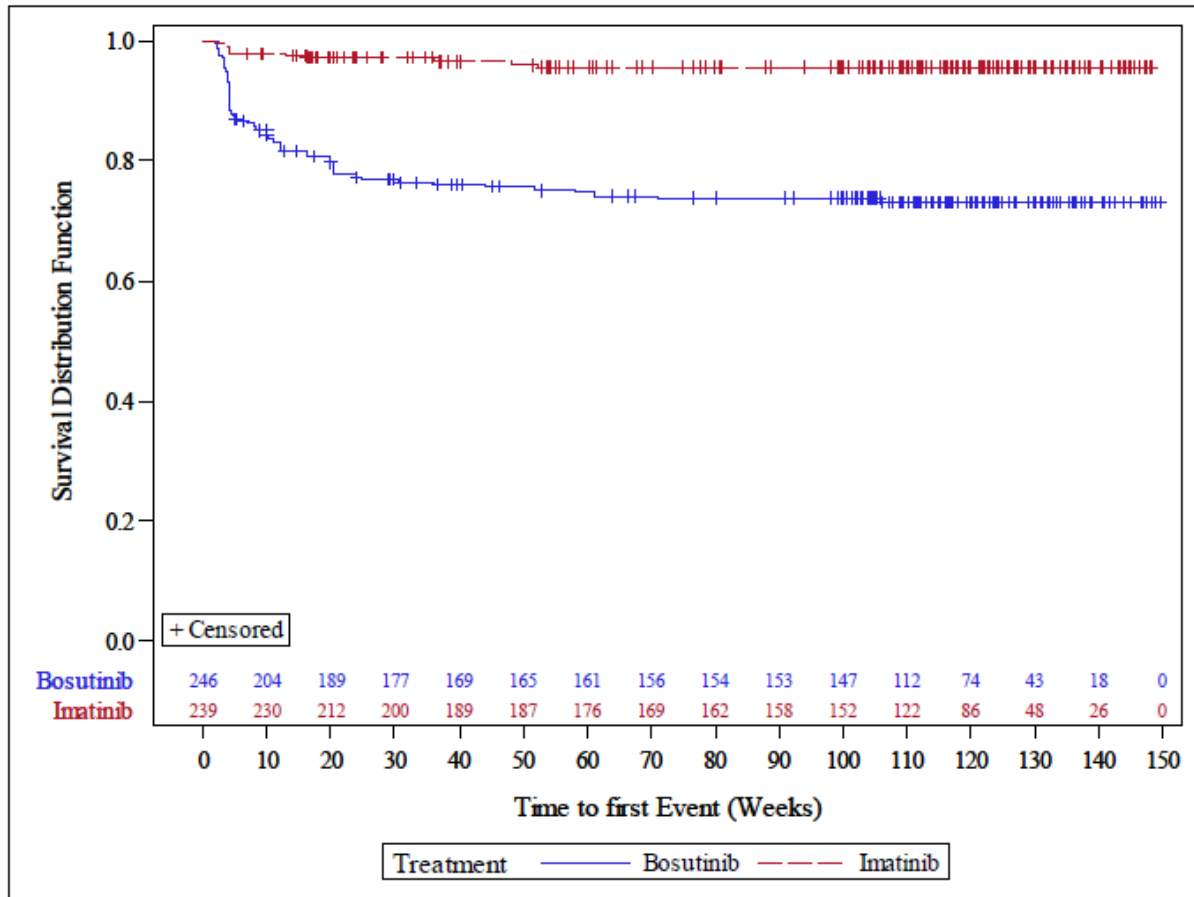


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (zusammengesetzt aus mehreren PT, CTCAE-Grad ≥ 3) Beeinträchtigung der Leberfunktion aus der Studie BFORE (mITT-Population)

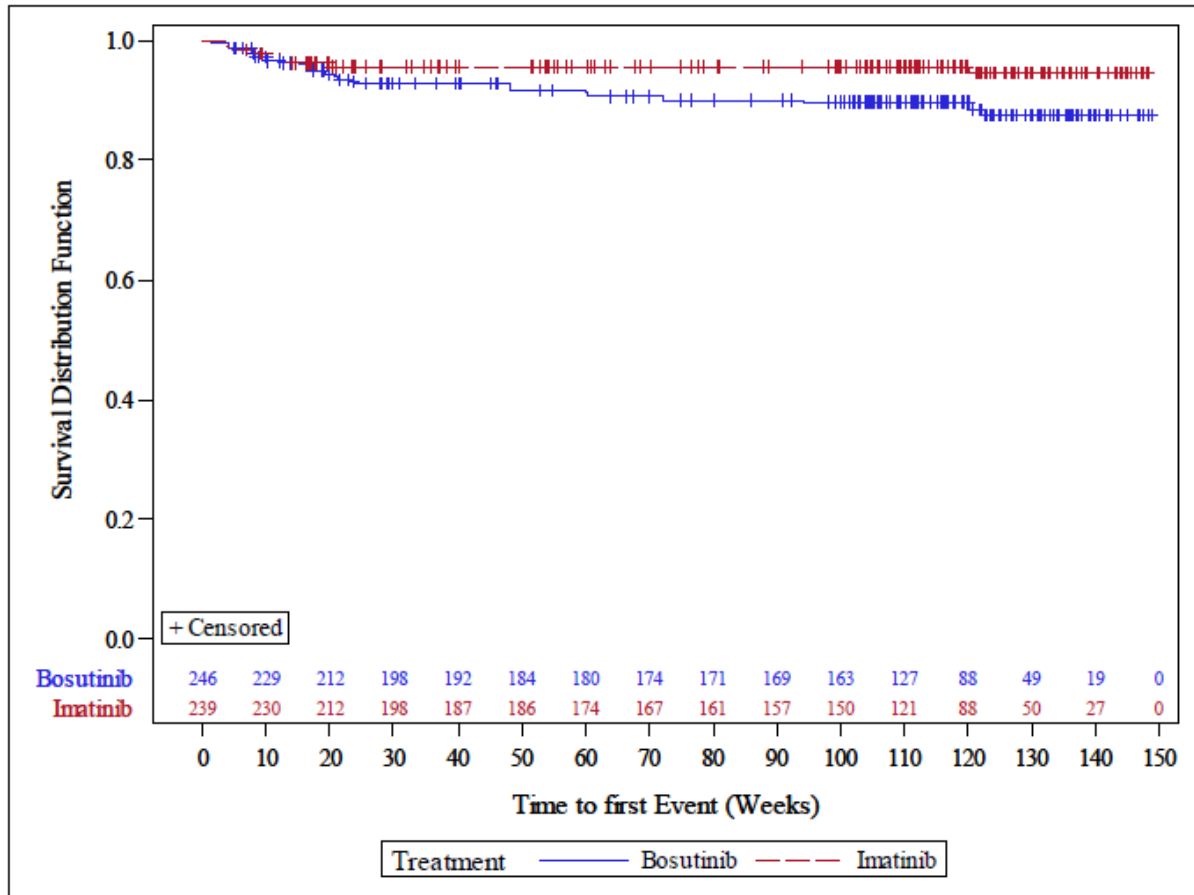


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus der Studie BFORE (mITT-Population)

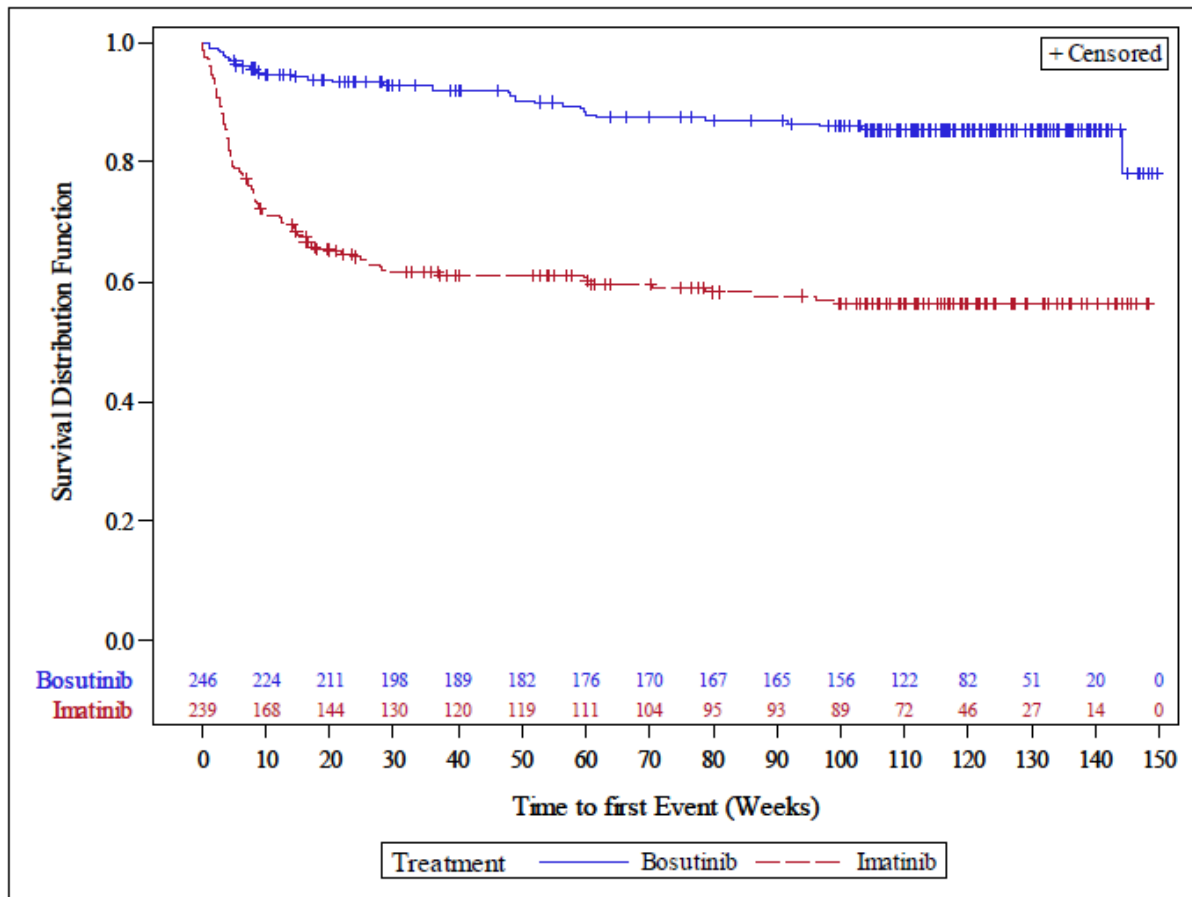


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE (zusammengesetzt aus mehreren PT) Ödem aus der Studie BFORE (mITT-Population)

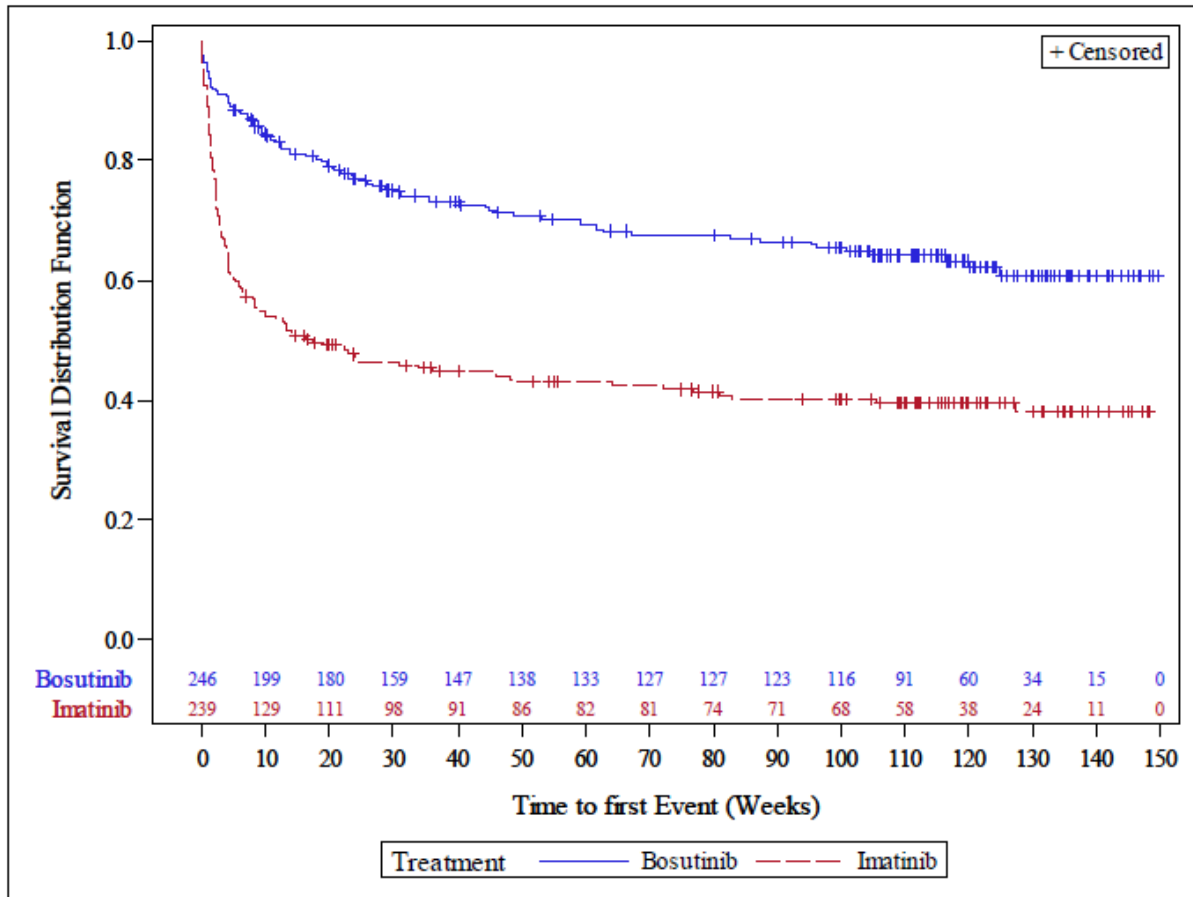


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen aus der Studie BFORE (mITT-Population)

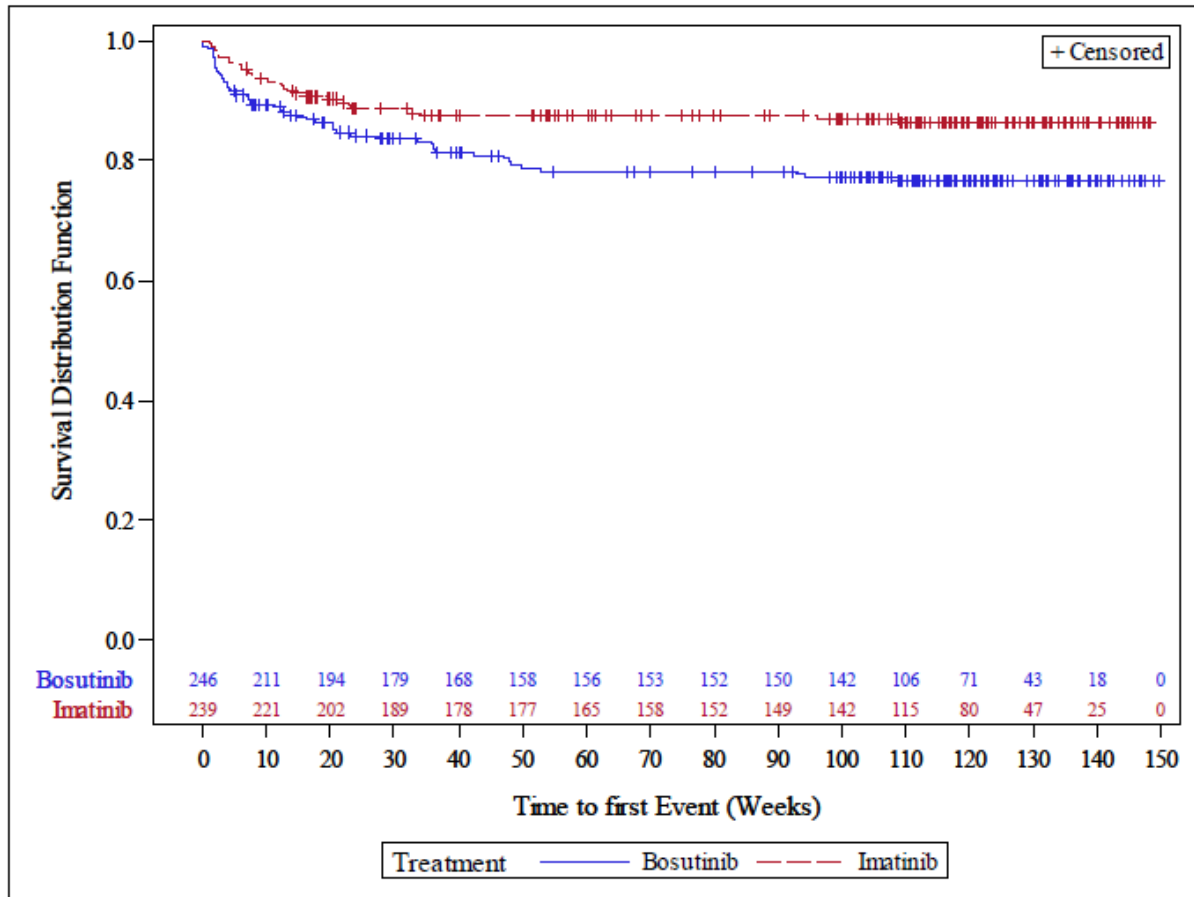


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus der Studie BFORE (mITT-Population)

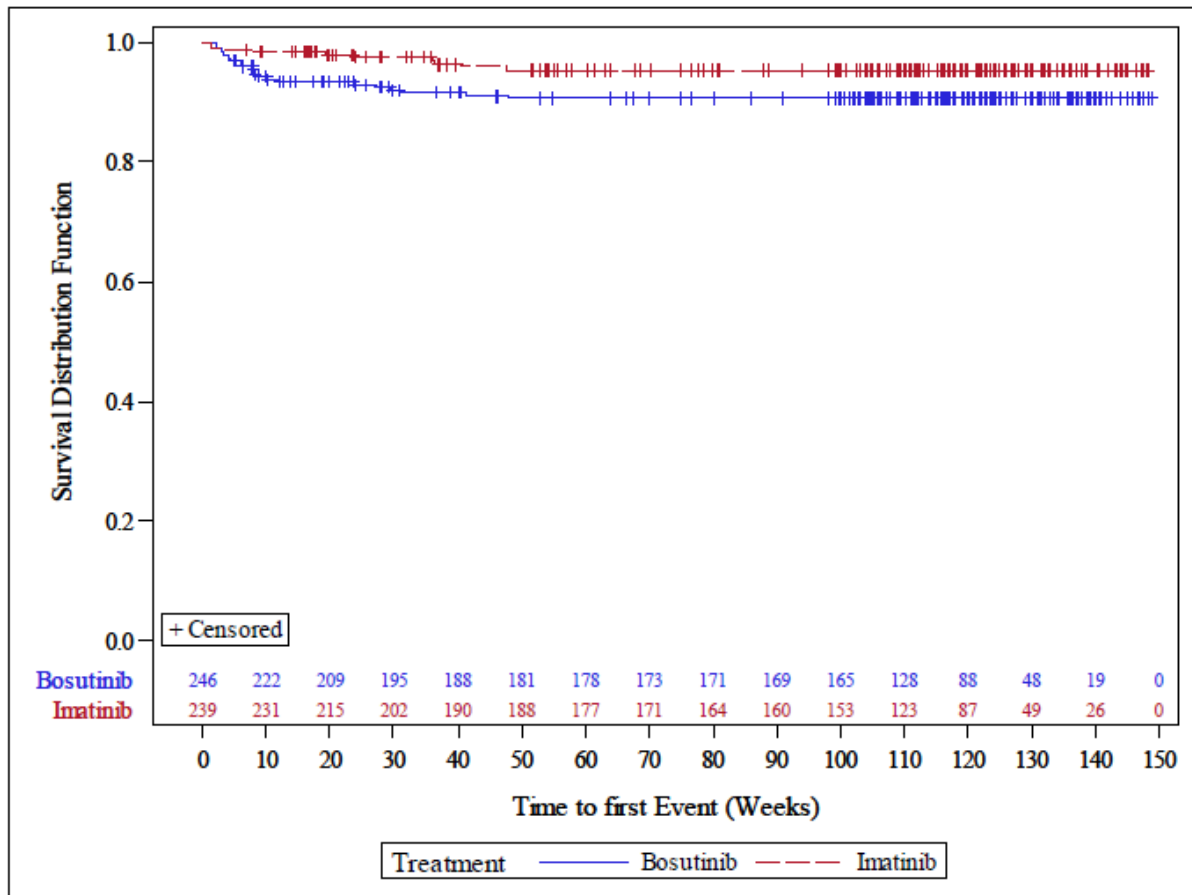


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Thrombozytopenie aus der Studie BFORE (mITT-Population)

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Herzerkrankungen aus der Studie BFORE sind im Dossier des pU keine Kaplan-Meier-Kurven vorhanden.

A.4 Subgruppenanalysen

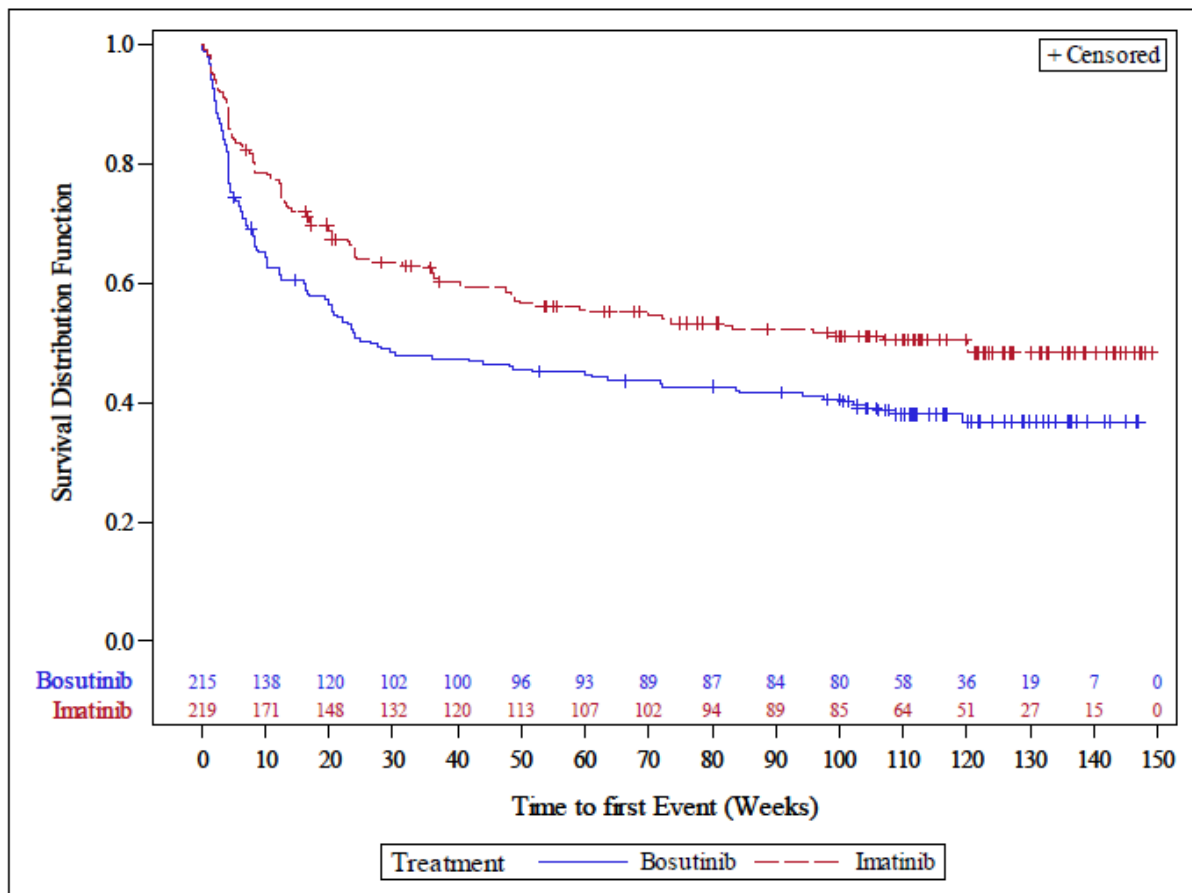


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Patientinnen und Patienten < 65 Jahre aus der Studie BFORE (Safety-Population)

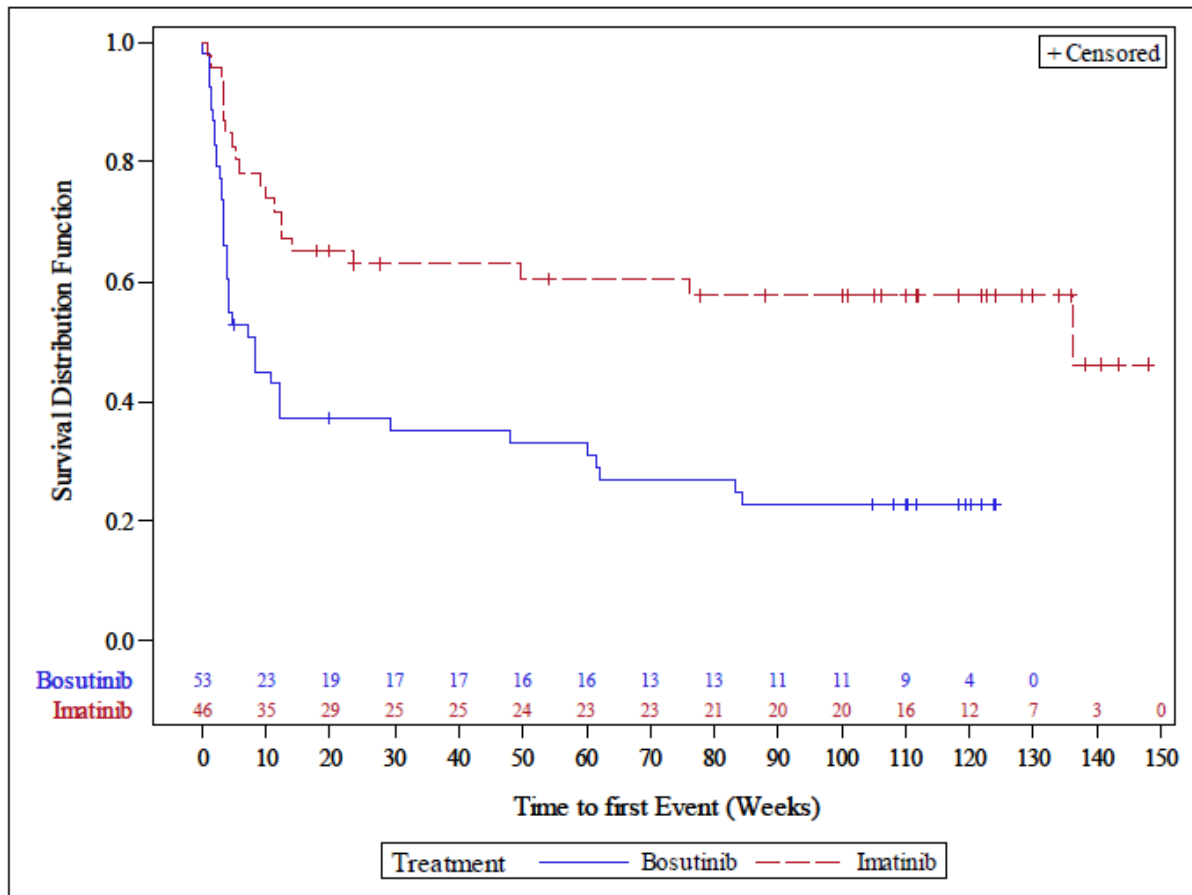


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zur Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Subgruppe: Patientinnen und Patienten ≥ 65 Jahre aus der Studie BFORE (Safety-Population)

Anhang B – Ergebnisse zu NebenwirkungenTabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
SOC^a		
PT^a		
BFORE		
Gesamtrate UEs	241 (98,0)	232 (96,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	203 (82,5)	152 (63,1)
Diarrhoe	177 (72,0)	85 (35,3)
Uebelkeit	88 (35,8)	90 (37,3)
Erbrechen	47 (19,1)	39 (16,2)
Abdominalschmerz	49 (19,9)	18 (7,5)
Obstipation	30 (12,2)	15 (6,2)
Untersuchungen	157 (63,8)	123 (51,0)
Alaninaminotransferase erhöht	76 (30,9)	13 (5,4)
Aspartataminotransferase erhöht	56 (22,8)	16 (6,6)
Lipase erhöht	37 (15,0)	24 (10,0)
Thrombozytenzahl vermindert	32 (13,0)	19 (7,9)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	11 (4,5)	25 (10,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	128 (52,0)	129 (53,5)
Infektion der oberen Atemwege	25 (10,2)	27 (11,2)
Nasopharyngitis	27 (11,0)	17 (7,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	117 (47,6)	120 (49,8)
Ermüdung	55 (22,4)	44 (18,3)
Fieber	33 (13,4)	25 (10,4)
Asthenie	30 (12,2)	18 (7,5)
Oedem peripher	13 (5,3)	34 (14,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	83 (33,7)	141 (58,5)
Arthralgie	40 (16,3)	35 (14,5)
Muskelspasmen	8 (3,3)	66 (27,4)
Myalgie	9 (3,7)	38 (15,8)
Schmerz in einer Extremität	17 (6,9)	30 (12,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	128 (52,0)	91 (37,8)
Ausschlag	53 (21,5)	31 (12,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	110 (44,7)	105 (43,6)
Anaemie	52 (21,1)	51 (21,2)
Thrombozytopenie	61 (24,8)	29 (12,0)
Neutropenie	26 (10,6)	42 (17,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 24: Häufige UEs (in der SOC oder im PT ≥ 10 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (Fortsetzung)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
BFORE		
Erkrankungen des Nervensystems	86 (35,0)	78 (32,4)
Kopfschmerz	52 (21,1)	35 (14,5)
Augenerkrankungen	37 (15,0)	108 (44,8)
Periorbitaloedem	4 (1,6)	38 (15,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	69 (28,0)	64 (26,6)
Appetit vermindert	30 (12,2)	15 (6,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	80 (32,5)	53 (22,0)
Gefaesserkrankungen	43 (17,5)	34 (14,1)
Psychiatrische Erkrankungen	40 (16,3)	31 (12,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (13,8)	21 (8,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	27 (11,0)	22 (9,1)
Herzkrankungen	25 (10,2)	17 (7,1)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 25: Häufige SUEs (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
BFORE		
Gesamtrate SUEs	66 (26,8)	47 (19,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	13 (5,3)	19 (7,9)
Pneumonie	5 (2,0)	3 (1,2)
Gastroenteritis	3 (1,2)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,3)	5 (2,1)
Diarrhoe	4 (1,6)	1 (0,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,8)	5 (2,1)
Herzerkrankungen	10 (4,1)	1 (0,4)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	7 (2,8)	4 (1,7)
Untersuchungen	7 (2,8)	2 (0,8)
Alaninaminotransferase erhöht	5 (2,0)	0 (0,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	4 (1,6)	5 (2,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (2,0)	3 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (0,8)	5 (2,1)
Anaemie	1 (0,4)	3 (1,2)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (1,6)	2 (0,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (1,6)	1 (0,4)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	3 (1,2)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (0,8)	3 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (1,6)	0 (0,0)
Gefaessserkrankungen	3 (1,2)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (1,2)	0 (0,0)
a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

Tabelle 26: Häufige Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
BFORE		
Gesamtrate schwere UEs	161 (65,4)	115 (47,7)
Untersuchungen	98 (39,8)	45 (18,7)
Alaninaminotransferase erhöht	50 (20,3)	4 (1,7)
Lipase erhöht	25 (10,2)	11 (4,6)
Aspartataminotransferase erhöht	24 (9,8)	5 (2,1)
Thrombozytenzahl vermindert	15 (6,1)	5 (2,1)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	3 (1,2)	6 (2,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	36 (14,6)	48 (19,9)
Neutropenie	16 (6,5)	26 (10,8)
Thrombozytopenie	22 (8,9)	10 (4,1)
Anaemie	9 (3,7)	13 (5,4)
Leukozytose	2 (0,8)	6 (2,5)
Leukopenie	2 (0,8)	6 (2,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	29 (11,8)	10 (4,1)
Diarrhoe	20 (8,1)	2 (0,8)
Abdominalschmerz	5 (2,0)	1 (0,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	11 (4,5)	15 (6,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	14 (5,7)	10 (4,1)
Hypophosphataemie	3 (1,2)	8 (3,3)
Gefaesskrankungen	12 (4,9)	6 (2,5)
Hypertonie	9 (3,7)	5 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (2,4)	7 (2,9)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (2,0)	8 (3,3)
Herzkrankungen	10 (4,1)	2 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	6 (2,4)	6 (2,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (2,8)	2 (0,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (2,4)	3 (1,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2,0)	4 (1,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (3,3)	0 (0,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	5 (2,0)	3 (1,2)

(Fortsetzung)

Tabelle 26: Häufige Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (in der SOC oder im PT ≥ 2 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Abbruch wegen UE (in der SOC oder im PT ≥ 1 % in mindestens 1 Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Bosutinib vs. Imatinib

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Bosutinib N = 246	Imatinib N = 241
SOC^a		
PT^a		
BFORE		
Gesamtrate Abbruch wegen UE	48 (19,5)	27 (11,2)
Untersuchungen	23 (9,3)	7 (2,9)
Alaninaminotransferase erhöht	11 (4,5)	0 (0,0)
Aspartataminotransferase erhöht	7 (2,8)	0 (0,0)
Lipase erhöht	4 (1,6)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (1,6)	5 (2,1)
Diarrhoe	2 (0,8)	3 (1,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	3 (1,2)	5 (2,1)
Thrombozytopenie	2 (0,8)	3 (1,2)
Neutropenie	3 (1,2)	1 (0,4)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	1 (0,4)	4 (1,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0,0)	4 (1,7)
Myalgie	0 (0,0)	3 (1,2)
Herzerkrankungen	3 (1,2)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	3 (1,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	3 (1,2)	0 (0,0)

a: MedDRA-Version 20.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten;
 PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse;
 UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat vom Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schlenk, Richard F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Personen zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung. Die Namen der Personen werden grundsätzlich nicht genannt, es sei denn, sie haben explizit in die Namensnennung eingewilligt.

Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Rainer Göbel Deutsche Leukämie- & Lymphom- Hilfe e. V.	ja	nein / nein	ja / nein	nein / nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?