

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif[®])

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 3 A

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	23
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	31
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	36
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	45
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	47
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	50
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	52
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	54
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	55
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	56
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation.....	56
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	66
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	67
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	67
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	73
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	73
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	73

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf CML	14
Tabelle 3-2: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen	16
Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren und Risikogruppen nach Sokal-, Euro/ Hasford- und EUTOS-Score.....	18
Tabelle 3-4: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens	20
Tabelle 3-5: Kriterien und Meilensteine des Ansprechens auf die TKI-Therapie in der Erstlinie der Ph ⁺ CML in der CP	21
Tabelle 3-6: Spezifisches Profil nichthämatologischer unerwünschter Ereignisse von TKI... 25	25
Tabelle 3-7: Inzidenz der CML (ICD-10 C92.1) in Deutschland (alle Altersgruppen).....	27
Tabelle 3-8: Inzidenz (altersstandardisierte Rate) pro 100.000 Einwohner in Deutschland für die CML.....	29
Tabelle 3-9: Prognostizierte Entwicklung der CML-Inzidenz	30
Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	31
Tabelle 3-11: Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML....	32
Tabelle 3-12: Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML	33
Tabelle 3-13: Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	33
Tabelle 3-14: Schritt 4: Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	34
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	34
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	46
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	49

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	50
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	51
Tabelle 3-24: Berechnung der GKV-Arzneimittelkosten pro Patient.....	52
Tabelle 3-25: Geschätzte Marktanteile der TKI in der CML-Behandlung (alle Therapielinien)	54
Tabelle 3-26: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie.....	58
Tabelle 3-27: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans	68

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Translokation t(9;22)(q34;q11).	13
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung molekularer Zielstrukturen und relativer Aktivität gegenüber der Bcr-Abl-Tyrosinkinase von TKI der ersten, zweiten und dritten Generation.	24
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten pro 100.000 Einwohner in Deutschland für das Jahr 2014 nach Geschlecht für die CML (C92.1).	28

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abl, ABL, <i>ABL</i>	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (Protein, Proteinfamilie, <i>Gen</i>)
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
AUC	Area Under the Curve
Bcr, <i>BCR</i>	Breakpoint Cluster Region (Protein, <i>Gen</i>)
BCRP	Breast Cancer Resistance Protein
BK	Blastenkrise
CBA	Klassische Chromosomenanalyse (Chromosome Banding Analysis)
CCA	Klonale Chromosomenanomalie (Clonal Chromosome Abnormality)
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
c-KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
CL _{Cr}	Creatinine Clearance
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P-450
CyR	Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response)
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate)
EKG	Elektrokardiogramm
ELN	European LeukemiaNet
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology

Abkürzung	Bedeutung
EU	Europäische Union
EUTOS	European Treatment and Outcome Study
FISH	Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HR	Hämatologisches Ansprechen (Hematologic Response)
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Classification of Diseases)
IS	Internationaler Standard
IU	International Unit
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response)
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response)
MMR (MR ³)	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)
MR ⁴	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten < 0,01 %
MR ^{4,5}	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten < 0,0032 %
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OATP	Organisches Anionen-transportierendes Polypeptid
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PDGFR	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Philadelphia
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv

Abkürzung	Bedeutung
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PPI	Protonenpumpenhemmer
q	Langer Chromosomenarm
QTc	QT-Intervall
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
RAS	Rat Sarcoma
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
RT-PCR	Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction)
SGB	Sozialgesetzbuch
SRC, Src	Sarkom (Sarcoma)
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bosutinib (Bosulif[®]) ist gemäß Zulassung angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten

- mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph⁺ CML) in der chronischen Phase (CP)
- mit Ph⁺ CML in der CP, akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor [TKI] vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden [1]

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für dieses Anwendungsgebiet ist

- Imatinib *oder* Nilotinib *oder* Dasatinib.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Am 13. Dezember 2017 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt (Vorgangsnummer 2017-B-226) [2].

Dieser Festlegung wird gefolgt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen

Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Es wurden die zitierten Quellen (Fachinformation sowie Niederschrift zum Beratungsgespräch) verwendet.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Ltd. Fachinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2018. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-226. Bosutinib zur Behandlung der neu diagnostizierten Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (Ph⁺-CML) in der chronischen Phase (CP). 2018.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Chronische myeloische Leukämie

Die chronische myeloische Leukämie (CML) ist eine klonale, myeloproliferative Erkrankung einer pluripotenten hämatopoetischen Stammzelle [1]. Sie ist gekennzeichnet durch die Expansion unreifer myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) in Blut und Knochenmark [2]. Die weltweite Inzidenz der CML liegt bei 1-2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr [3-6]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 57-60 Jahre [6]. Im Jahr 2014 machte die CML in Deutschland mit 1.048 Neudiagnosen 7,6 % aller Leukämieneuerkrankungen (insgesamt 13.706 Neudiagnosen) aus, wobei die Inzidenz bei Männern etwas höher liegt als bei Frauen [7, 8].

Ätiologie und Pathogenese der CML

Die CML entsteht durch eine reziproke Translokation zwischen den Chromosomen 9 und 22 [t(9;22)(q34;q11)] in hämatopoetischen Stammzellen. Hierdurch bildet sich das Breakpoint Cluster Region (*BCR*)-Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog 1 (*ABL1*)-Fusionsgen auf einem verkürzten Chromosom 22, das als Philadelphia (Ph)-Chromosom bezeichnet wird (siehe Abbildung 1) [2-4]. In etwa 90-95 % der Fälle lässt sich die *BCR-ABL1*-Neuanordnung (in der Folge nur noch als *BCR-ABL* [Gen] bzw. Bcr-Abl [Protein] bezeichnet) zytogenetisch in Form des Ph-Chromosoms nachweisen, während in den übrigen Fällen komplexere Rekombinationsvorgänge zugrunde liegen. Diese Rekombinationen können auch weitere chromosomale Regionen betreffen und mit zytogenetischen Methoden bei scheinbar normalem Karyotyp unsichtbar bleiben [3, 4, 9].

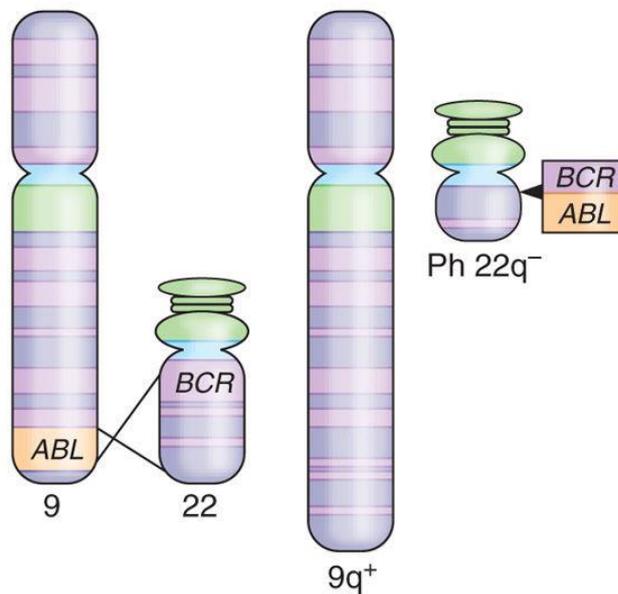


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Translokation $t(9;22)(q34;q11)$.

Die reziproke Translokation bewirkt eine Verlängerung des langen Arms von Chromosom 9 ($9q^+$) und eine Verkürzung des langen Arms von Chromosom 22 ($22q^-$). Durch die Juxtaposition des *BCR*- und *ABL*-Gens auf Chromosom 22 entsteht das *BCR-ABL*-Fusionsgen auf dem Ph-Chromosom.

Quelle: [10].

ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; *BCR*: Breakpoint Cluster Region; Ph: Philadelphia; q: langer Chromosomenarm.

Im Zuge der Translokation wird das für die Abl-Tyrosinkinase kodierende *ABL*-Gen von Chromosom 9 auf Chromosom 22 transloziert und mit dem *BCR*-Gen unter Entstehung des *BCR-ABL*-Fusionsgens verknüpft [4]. Die genaue Art der Verknüpfung beider Gene hängt davon ab, wo die Brüche auftreten. Der Bruchpunkt des *ABL*-Gens liegt auf dem Exon a2. Im Gegensatz zu *ABL* verfügt das *BCR*-Gen über verschiedene mögliche Bruchpunkte im Bereich der Exons b1-b5. Meist bricht das *BCR*-Gen an dem Exon b2 oder b3 ab, sodass *BCR-ABL*-Fusionsgene mit b2a2- oder b3a2-Verknüpfungen gebildet werden [3, 11]. Unabhängig von der genauen Art der Verknüpfung ist das Resultat die Bildung eines *BCR-ABL*-Fusionsgens.

Das exprimierte Bcr-Abl-Fusionsprotein weist im Gegensatz zur normalen Abl-Tyrosinkinase eine nichtregulierbare, konstitutive Kinaseaktivität auf und fördert dadurch permanentes Zellwachstum und Zellteilung über verschiedene molekulare Signalwege, wie z. B. Rat Sarcoma (RAS), Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (RAF), Jun-Kinase, MYC und Signal Transducer and Activator of Transcription (STAT) [2, 5]. Dies führt zu einer Expansion unreifer myeloischer Vorläuferzellen (Blasten) in Blut und Knochenmark [2]. Der aberrante und leukämische Charakter der mutierten Stammzelle ist somit auf ein einzelnes Onkogen zurückzuführen [12]. Die Faktoren, die die Translokation induzieren, sind unbekannt, allerdings wird Strahlenexposition als eine mögliche Ursache diskutiert [4].

Symptomatik, Diagnose und Krankheitsverlauf

Bei den meisten Patienten ist ein dreistufiger Krankheitsverlauf zu beobachten, der sich in die chronische Phase (CP), akzelerierte Phase (AP) und Blastenkrise (BK) gliedert. In 90-95 % der Fälle wird die CML in der CP diagnostiziert. Oft handelt es sich dabei um einen Zufallsbefund im Rahmen einer Routineuntersuchung wie z. B. der Erhebung eines Blutbildes, da bei 50 % der Patienten die CP asymptomatisch verläuft [11]. Bei Patienten mit symptomatischer Erkrankung werden u. a. Fatigue, Abgeschlagenheit, Schwäche, Gewichtsverlust, Unwohlsein oder Übelkeit, Appetitlosigkeit, Knochenschmerzen oder Oberbauchbeschwerden infolge einer Anämie und/ oder Splenomegalie beobachtet [11]. Da diese Symptome unspezifischer Natur sind, wird bei Verdacht auf CML zunächst ein Differenzialblutbild erstellt. Die diagnostische Absicherung erfolgt über den Nachweis des Ph-Chromosoms mittels klassischer Chromosomenanalyse (CBA, Chromosome Banding Analysis) oder Fluoreszenz *in situ* Hybridisierung (FISH), bzw. über den Nachweis von *BCR-ABL*-Transkripten mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR, Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction). Ph-Chromosom und *BCR-ABL*-Transkripte lassen sich sowohl in peripherem Blut als auch im Knochenmark nachweisen [1, 11, 13] (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf CML

Untersuchung	Erläuterung
Anamnese	Erfassung der Krankheitsgeschichte und Symptomen
Körperliche Untersuchung	Abtasten der Milz
Blutbild	Leukozyten mit mikroskopischem Differenzialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin
Peripheres Blut	Multiplex-PCR auf <i>BCR-ABL</i> -Transkripte ^a als Ausgangspunkt der Therapieverlaufskontrollen
Knochenmarkaspirat	Untersuchung auf zytologischer Ebene (Anteil und Verteilung von Blasten, Promyelozyten, Eosinophile und Basophile) und auf zytogenetischer Ebene (Metaphasen-Analyse über CBA oder FISH)
Knochenmarkbiopsie	Untersuchung auf Fibrose, Blastenzahl und Blastenverteilung
<p>Quelle: Modifiziert nach [1].</p> <p>a: Die Bestätigung der Diagnose wird über den Nachweis von <i>BCR-ABL</i>-Transkripten, des Philadelphia-Chromosoms (oder beides) in peripheren Blutzellen oder Knochenmarkszellen erreicht [11].</p> <p><i>ABL</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; CBA: klassische Chromosomenanalyse (Chromosome Banding Analysis); CML: chronische myeloische Leukämie; FISH: Fluoreszenz <i>in situ</i> Hybridisierung; PCR: Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction).</p>	

Unbehandelt schreitet die CP nach einer medianen Dauer von 3-5 Jahren in die AP fort [12, 14]. Bei der AP handelt es sich um eine Übergangsphase zwischen der CP und der terminalen BK, die durch die Ansammlung weiterer klonaler Chromosomenanomalien (CCA, Clonal Chromosome Abnormalities) und einer damit verbundenen chromosomalen Instabilität gekennzeichnet ist. Die AP schreitet ohne Behandlung nach einer medianen Dauer von 3-6 Monaten in die terminale BK fort, die dem Erscheinungsbild einer akuten Leukämie ähnelt: Aufgrund der Störung der Hämatopoese kommt es u. a. zu einer erhöhten Infektionsanfälligkeit, Fatigue, Dyspnoe, Knochenschmerzen oder Blutungszeichen. Unbehandelt beträgt die mediane Dauer vom Eintritt in die BK bis zum Tod 6-9 Monate [14].

Zur Definition der einzelnen Phasen können zum einen die Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (WHO, World Health Organization) und zum anderen die Kriterien des European LeukemiaNet (ELN) herangezogen werden. Die Kriterien beider Klassifikationssysteme werden in Tabelle 3-2 aufgelistet. Dabei ist die CP durch die Abwesenheit der Kriterien der AP oder BK gekennzeichnet und geht mit einem Blastenanteil in Blut und Knochenmark von < 15 % einher [11].

Tabelle 3-2: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen

Klassifikation	Chronische Phase (CP)	Akzelerierte Phase (AP)	Blastenkrise (BK)
ELN	<ul style="list-style-type: none"> – Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark < 15 % 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 15-29 %, oder Blasten- und Promyelozytenanteil in Blut oder Knochenmark > 30 %, mit Blastenanteil < 30 % – Basophilenanteil in Blut ≥ 20 % – Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) – Im Laufe der Behandlung neu entstandene CCA/Ph⁺ 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark ≥ 30 % – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation
WHO	<ul style="list-style-type: none"> – Keines der Kriterien der AP oder BK trifft zu 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark 10-19 % – Basophilenanteil in Blut ≥ 20 % – Therapieunabhängige fortwährende Thrombozytopenie ($< 100 \times 10^9/l$) – Im Laufe der Behandlung neu entstandene CCA/Ph⁺ – Thrombozytose ($< 1.000 \times 10^9/l$), die auf eine Therapie nicht anspricht – Progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozytenzahl, die auf eine Therapie nicht ansprechen 	<ul style="list-style-type: none"> – Blastenanteil in Blut oder Knochenmark ≥ 20 % – Nachweis extramedullärer Blastenproliferation – Große Ansammlungen bzw. Cluster von Blasten in der Knochenmarkbiopsie nachweisbar
Quellen: [1, 13]. AP: akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CCA/Ph ⁺ : klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities) in Ph ⁺ Zellen; CP: chronische Phase; ELN: European LeukemiaNet; Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization).			

Behandlung der CML

Unspezifisch wirksame Substanzen

Als unspezifisch wirkende immunmodulierende Mittel sind Hydroxycarbamid [15], Interferon alfa 2a [16] und Interferon alfa 2b [17] generell zur Behandlung der CML zugelassen. Diese Substanzen standen bis zur Einführung besser wirksamer und zielgerichteter Therapeutika neben der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (alloHSZT) als einzige Behandlungsoption zur Verfügung. Hydroxycarbamid wird heutzutage nur noch bei sofortigem Bedarf zum Management sehr hoher Leukozytenzahlen empfohlen, bis nach

Diagnosestellung mit der spezifischen Tyrosinkinaseinhibitor (TKI)-Therapie begonnen werden kann [1, 11].

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die alloHSZT stellt die einzige kurative Therapieoption für CML-Patienten dar, wird aber aufgrund des therapiebezogenen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos seitens der deutschen und europäischen Leitlinien nicht in der Erstlinie der Ph⁺ CML in der CP empfohlen [1, 11, 13].

Zielgerichtete Therapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren

Die CML ist die erste hämatologische Erkrankung, bei der es gelungen ist, die Pathophysiologie auf molekularer Ebene weitgehend aufzuklären [18]. Die Entdeckung des Ph-Chromosoms und der Bcr-Abl-Tyrosinkinase führten zur Entwicklung zielgerichteter TKI, die über die Bindung an die Kinasedomäne der Abl-Untereinheit wirken (siehe auch Modul 2) [19, 20].

Heutzutage bilden TKI den Goldstandard der CML-Therapie [1, 11, 13]. Während das kurzfristige Ziel der Therapie ein komplettes hämatologisches Ansprechen (CHR, Complete Hematologic Response) ist, d. h. eine Normalisierung des Blutbildes und der Milzgröße, steht mittelfristig die Tiefe des zytogenetischen Ansprechens (CyR, Cytogenetic Response) und des molekularen Ansprechens (MR, Molecular Response) im Vordergrund [14]. Da bei der CML ein singuläres Onkogen krankheitsauslösend wirkt, zeigen zielgerichtete TKI eine hohe Wirksamkeit [12]. Mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von 85-95 % zeigt die TKI-Therapie eine klare Überlegenheit gegenüber anderen Therapieverfahren, wie beispielsweise der Behandlung mit unspezifisch wirksamen Substanzen (z. B. Interferon alfa oder Hydroxycarbamid) oder aber der alloHSZT [11]. Dies hat dazu geführt, dass sich der Einsatz von TKI in der Erstlinienbehandlung der Ph⁺ CML in der CP etabliert hat und in nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen wird, wie beispielsweise:

- Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO) [1]
- Leitlinie des ELN [13]
- Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) [11]
- Leitlinie des National Comprehensive Cancer Network (NCCN) [21]

Für die Erstlinienbehandlung der Ph⁺ CML in der CP waren in Deutschland bisher der Erstgenerations-TKI Imatinib und die Zweitgenerations-TKI Nilotinib und Dasatinib zugelassen [22-24]. Außerdem besteht für Ponatinib, einem TKI der dritten Generation, eine Zulassung unabhängig von der Therapielinie für Patienten, bei denen eine T315I-Mutation vorliegt [25].

Mit Bosutinib, einem dualen Sarkom (SRC, Sarcoma)-ABL-TKI der zweiten Generation, hat sich für Patienten in der CP der Ph⁺ CML das Spektrum an verfügbaren Therapieoptionen in der Erstlinie um einen wirksamen und allgemein gut verträglichen TKI erweitert [26].

Prognostische Faktoren und Ansprechen

Prognostische Faktoren wie Alter, Milzgröße und einfache hämatologische Kennwerte ermöglichen die Einteilung von Patienten in Gruppen mit einem niedrigen, intermediären und hohen Risiko gemäß drei verschiedenen Prognose-Scores (siehe Tabelle 3-3) [11]. Der Sokal-Score und der Euro/ Hasford-Score stammen aus der Prä-TKI-Ära. Beide Prognose-Scores beschreiben die Wahrscheinlichkeit des Überlebens. Der European Treatment and Outcome Study (EUTOS)-Score wurde im Zeitalter der TKI-Behandlung konzipiert und beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein komplettes zytogenetisches Ansprechen (CCyR, Complete Cytogenetic Response) nach 18 Monaten TKI-Behandlung erreicht werden kann [11]. Die drei Prognose-Scores gelten als gleichwertig [13]. Das ELN empfiehlt unabhängig vom verwendeten System die Einteilung von Patienten in Niedrig- und Hochrisikogruppen. Patienten mit einem intermediären Risiko werden der Niedrigrisikogruppe zugeteilt, da keine Evidenz dafür vorliegt, dass sich Patienten mit einem intermediären Risiko von Patienten mit niedrigem Risiko unterscheiden [13].

Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren und Risikogruppen nach Sokal-, Euro/ Hasford- und EUTOS-Score

Prognose-Score	Prognostische Faktoren	Risiko gemäß erzielter Punktezahl ^a	Endpunkt
Sokal	– Alter – Milzgröße ^b – Anteil an Thrombozyten und Blasten ^c	Niedrig: < 0,8 Intermediär: 0,8-1,2 Hoch: > 1,2	Überleben
Euro/ Hasford	– Alter – Milzgröße ^b – Anteil an Thrombozyten, Blasten, Eosinophilen und Basophilen ^c	Niedrig: ≤ 780 Intermediär: 781-1.480 Hoch: > 1.480	Überleben
EUTOS	– Milzgröße ^b – Anteil an Basophilen ^c	Niedrig: ≤ 87 Hoch: > 87	CCyR nach 18 Monaten TKI-Behandlung
<p>Quelle: Modifiziert nach [13].</p> <p>a: Die erzielte Punktezahl beschreibt das Risiko, den Endpunkt des Prognose-Scores nicht zu erreichen, und unterteilt die Patienten in prognostische Gruppen, von günstiger Prognose bei niedrigem Score bis ungünstiger Prognose bei hohem Score.</p> <p>b: Angabe in cm unter dem Rippenbogen</p> <p>c: Prozentangabe im peripheren Blut</p> <p>CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); EUTOS: European Treatment and Outcome Study; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor.</p>			

Neben den Prognose-Scores gelten auch verschiedene Formen des Ansprechens auf die TKI-Therapie als wichtige prognostische Faktoren für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben von CML-Patienten [1, 11, 13]. Hierbei wird zwischen dem Ansprechen auf hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Ebene (HR, CyR und MR) sowie verschiedenen Remissionstiefen unterschieden, die in Tabelle 3-4 beschrieben werden.

Tabelle 3-4: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens

Prognostischer Faktor	Ansprechen		Abkürzung		Parameter
Hämatologisches Ansprechen (HR)	Komplett		CHR		<ul style="list-style-type: none"> – Leukozyten < 10 x 10⁹/l – Basophile < 5 % – Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild – Thrombozyten < 450 x 10⁹/l – Milz nicht tastbar
Zytogenetisches Ansprechen (CyR)	Gut	Komplett	MCyR	CCyR	Keine Ph ⁺ Metaphasen
		Partiell		PCyR	1-35 % Ph ⁺ Metaphasen
	Gering		mCyR		36-65 % Ph ⁺ Metaphasen
	Minimal		minCyR		66-95 % Ph ⁺ Metaphasen
	Kein		Kein CyR		> 95 % Ph ⁺ Metaphasen
Molekulares Ansprechen (MR)	Gut		MMR (MR ³)		<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^a < 0,1 % ^b
	Tief		MR ⁴		<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^a < 0,01 % ^b
			MR ^{4,5}		<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^a < 0,0032 % ^b
<p>Quelle: Modifiziert nach [1].</p> <p>a: Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach dem internationalen Standard (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.</p> <p>b: Quotient von <i>BCR-ABL</i> zum Kontrollgen nach dem IS.</p> <p><i>ABL</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; <i>CHR</i>: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); <i>CCyR</i>: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); <i>CyR</i>: zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response); <i>HR</i>: hämatologisches Ansprechen (Hematologic Response); <i>IS</i>: internationaler Standard; <i>mCyR</i>: geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response); <i>MCyR</i>: gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); <i>minCyR</i>: minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response); <i>MR</i>: molekulares Ansprechen (Molecular Response); <i>MR⁴/MR^{4,5}</i>: tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); <i>MMR (MR³)</i>: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); <i>PCyR</i>: partiell zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response); <i>Ph⁺</i>: Philadelphia-Chromosom-positiv.</p>					

Des Weiteren werden in den Leitlinien der DGHO, ELN und ESMO Kriterien für die einzelnen Ebenen des therapeutischen Ansprechens aufgezählt, die die optimale Tiefe des Ansprechens zu einem bestimmten Zeitpunkt der TKI-Behandlung definieren (siehe

Tabelle 3-5) [1, 11, 13]. Ein optimales Ansprechen auf die TKI-Therapie wird mit einer guten Langzeitprognose assoziiert, d. h. mit einer Lebenserwartung, die mit der der Allgemeinbevölkerung vergleichbar ist. Bei einem unzureichenden Ansprechen auf die TKI-Therapie sollten die Patienten auf einen anderen TKI umgestellt werden, um das Risiko für eine Krankheitsprogression zu vermindern. Zusätzlich zu den Kriterien für das optimale und unzureichende Ansprechen werden noch sogenannte Warnkriterien definiert (Tabelle 3-5). Bei Zutreffen dieser Warnkriterien sollten die Patienten engmaschig überwacht werden, um einen rechtzeitigen Wechsel der TKI-Therapie zu ermöglichen [1, 11, 13].

Tabelle 3-5: Kriterien und Meilensteine des Ansprechens auf die TKI-Therapie in der Erstlinie der Ph⁺ CML in der CP

Zeitpunkt	Ansprechen auf TKI-Therapie		
	Optimal	Warnung	Unzureichend
Baseline	Keine Kriterien	Hohes Risiko ^a oder CCA/Ph ⁺	Keine Kriterien
3 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen ≤ 35 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen ≤ 36-95 %	Kein CHR und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 95 %
6 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 1 % und/ oder keine Ph ⁺ Metaphasen	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte 1-10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen 1-35 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 35 %
12 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 0,1 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 0,1-1 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 1 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 0 %
Jeder Zeitpunkt	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 0,1 %	CCA/Ph ⁻ (-7 oder 7q ⁻) ^b	CCA/Ph ⁺ und Verlust des CHR, CCyR und MMR

Quelle: [13].

a: Risiko gemäß Sokal-, Euro/ Hasford- oder EUTOS-Score.

b: Verlust von Chromosom 7 oder Verkürzung des langen Arms von Chromosom 7.

ABL: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; *BCR*: Breakpoint Cluster Region; CCA/Ph⁺: klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities) in Ph⁺ Zellen; CCA/Ph⁻: klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities) in Ph⁻ Zellen; CHR: komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CCyR: komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); EUTOS: European Treatment and Outcome Study; MMR: gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); Ph⁺: Philadelphia-Chromosom-positiv; Ph⁻: Philadelphia-Chromosom-negativ; q: langer Chromosomenarm; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor.

Charakterisierung der Zielpopulation

Bosutinib (Bosulif[®]) ist gemäß Zulassung angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten 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 [26].

Dieses Dossier dient der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens in der Indikationserweiterung (erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP). Die Zielpopulation umfasst somit neu erkrankte Patienten in der Erstlinienbehandlung der CP. Patienten mit einer neu diagnostizierten Ph⁺ CML in der AP oder BK fallen nicht unter das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Bosutinib.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Anwendungsgebiet „erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP“ sind neben Bosutinib mehrere zielgerichtete TKI zugelassen: der Erstgenerations-TKI Imatinib [23] und die Zweitgenerations-TKI Nilotinib [24] und Dasatinib [22]. Der Drittgenerations-TKI Ponatinib kann bei Vorliegen einer T315I-Mutation unabhängig von der Therapielinie eingesetzt werden, da die T315I-Mutation der Bcr-Abl-Tyrosinkinase eine Resistenz gegenüber den TKI der ersten und zweiten Generation verleiht und nur Ponatinib bei dieser Mutationsvariante wirksam ist [25, 27].

Gemäß Leitlinienempfehlung sollte die Auswahl des TKI entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden [11]. Der Effektivität der TKI stehen jeweils unterschiedliche, teilweise sehr spezifische Nebenwirkungsspektren gegenüber. Dabei spielen häufig sogenannte „Off-Target“-Effekte eine entscheidende Rolle, da durch die einzelnen TKI, zusätzlich zu den Zielstrukturen, ein unterschiedlich großes Spektrum weiterer, für die Wirksamkeit weniger relevanter Kinasen gehemmt wird [14]. Im Anwendungsgebiet besteht somit ein weiterer therapeutischer Bedarf an zusätzlichen, wirksamen Therapieoptionen mit guter Verträglichkeit und differenziertem Sicherheitsprofil, auch in Anbetracht patientenindividueller Komorbiditäten und Vorerkrankungen.

Neben der Bcr-Abl-Tyrosinkinase sind der Stammzellfaktor-Rezeptor (c-KIT) und der Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (PDGFR, Platelet-derived Growth Factor Receptor) zusätzliche Zielmoleküle der TKI Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib [22-25]. Ihre Hemmung ist mit Nebenwirkungen wie dermatologischer Toxizität, Myelosuppression, abnorme Knochenentwicklung und Flüssigkeitsretention assoziiert [28]. Bosutinib ist ein dualer SRC-ABL-TKI, der in *in-vitro*-Experimenten eine stärkere Inhibition der Bcr-Abl-Tyrosinkinase im Vergleich zu Imatinib bei gleichzeitig schwacher Inhibition von c-KIT und PDGFR zeigte (siehe Abbildung 2) [29-31]. Die Gefahr für unerwünschte Ereignisse, die durch die Inhibition von c-KIT und PDGFR verursacht werden, kann durch Anwendung von Bosutinib verringert werden.



Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung molekularer Zielstrukturen und relativer Aktivität gegenüber der Bcr-Abl-Tyrosinkinase von TKI der ersten, zweiten und dritten Generation. Nach Zulassung des Erstgenerations-TKI Imatinib wurden die Zweitgenerations-TKI Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib mit dem Ziel der Therapieoptimierung entwickelt. Der Drittgenerations-TKI Ponatinib wurde zur Inhibition der T315I-mutierten Bcr-Abl-Tyrosinkinase entwickelt. Die Mutation verursacht eine Resistenz gegenüber der Behandlung mit TKI der ersten und zweiten Generation. In der Übersicht werden die relativen Hemmstärken gegenüber Bcr-Abl in Bezug auf Imatinib verglichen.

Quelle: [14].

Abl: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; Bcr: Breakpoint Cluster Region; c-KIT: Stammzellofaktor-Rezeptor; PDGFR: Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Rezeptor); Src: Sarkom (Sarcoma); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor.

Da die einzelnen TKI in teils unterschiedlichem Ausmaß Zielkinasen sowie weitere "Off-Target"-Kinasen hemmen (vergleiche Abbildung 2), ergeben sich spezifische Nebenwirkungsprofile, die bei der Therapiewahl berücksichtigt werden sollten. Tabelle 3-6 gibt einen Überblick über unerwünschte Ereignisse, die bei Anwendung spezifischer TKI auftreten können.

Tabelle 3-6: Spezifisches Profil nichthämatologischer unerwünschter Ereignisse von TKI

Unerwünschtes Ereignis	Häufigkeit ^a				
	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Bosutinib	Ponatinib
Faziales Ödem	++	+/-	+/-	+/-	-
Peripheres Ödem	+	+/-	+	+/-	-
Pleuraerguss	-	-	++	-	-
Perikarderguss	-	-	+/-	-	-
Obstipation	+	+	-	-	+
Diarrhö	++	+	+	++	-
Reaktivierung viraler Infekte	-	-	+/-	-	-
Schwere Blutungen	+/-	-	+/-	-	-
Arterielle Verschlusskrankheit	-	++	+/-	+/-	++
Venenthrombose	-	-	-	-	+/-
Pulmonale Hypertonie	-	-	+/-	-	-
Hautausschlag	+	++	+	+	++
Muskelkrämpfe oder Myalgie	++	+	+	+/-	+
Glucose im Blut nach Fasten erhöht	+	++	-	-	-
Lipase oder Amylase erhöht	+	+	-	-	+

Quelle: [32].

a: Die Häufigkeit der unerwünschten Ereignisse wurde wie folgt dargestellt:
 ++: in ≥ 20 % aller Patienten in mindestens 2 klinischen Studien.
 +: in ≥ 5 % aller Patienten in mindestens 2 klinischen Studien.
 +/-: in 1-5 % aller Patienten in mindestens einer klinischen Studie.
 -: in weniger als 1 % aller Patienten.

So sind unter Anwendung von Imatinib Flüssigkeitsansammlungen, Diarrhö und Muskelkrämpfe/ Myalgie die häufigsten Ereignisse. Unter Anwendung von Nilotinib sind es arterielle Verschlusskrankheiten, Hautausschlag und eine Erhöhung der Glucose im Blut. Bei Anwendung von Dasatinib stellt der Pleuraerguss ein häufiges Ereignis dar, und unter Behandlung mit Ponatinib sind arterielle Verschlüsse und Hautausschlag häufig. Die Anwendung von Nilotinib oder Ponatinib kann das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [33]. Dies ist von großer Bedeutung, da ca. 40 % der CML-Patienten

kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen, die bei der Auswahl des TKI entsprechend berücksichtigt werden müssen [11, 34]. Generell besteht also für CML-Patienten ein weiterer therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, auch in Anbetracht der Komorbiditäten und Krankheitsgeschichte.

Bosutinib ist ein wirksamer und allgemein gut verträglicher TKI, dessen Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist und der im Rahmen einer Zulassungserweiterung nun auch für Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zur Verfügung steht. Bosutinib unterscheidet sich von den restlichen TKI im Anwendungsgebiet durch sein differenziertes Sicherheitsprofil (siehe Abbildung 2, Tabelle 3-6 und Modul 2). Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden [26, 35]. Somit erweitert Bosutinib das Spektrum der verfügbaren TKI für die Behandlung von neu diagnostizierten erwachsenen Patienten mit Ph⁺ CML in der CP um eine effektive Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Verträglichkeitsprofil, die sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lässt, und hilft so, den therapeutischen Bedarf an wirksamen Therapeutika zu decken.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Das für die vorliegende Nutzenbewertung relevante Anwendungsgebiet von Bosutinib ist die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP.

Die Verfügbarkeit verlässlicher Daten zur Inzidenz und Prävalenz der neu diagnostizierten Ph⁺ CML in der CP ist begrenzt, so dass hier zunächst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz der CML allgemein sowie alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede gegeben wird.

Hierzu werden Daten aus dem gemeinsam vom Robert Koch-Institut (RKI) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. herausgegebenen Bericht „Krebs in Deutschland“ sowie aus einer Online-Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten im RKI (ZfKD) herangezogen. Diese beruhen auf Daten einer

Referenzregion, deren epidemiologische Register hohe Qualitätsanforderungen erfüllen (derzeit Saarland, Hamburg, Bremen, Schleswig-Holstein, Niedersachsen, Bayern, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Thüringen und der Regierungsbezirk Münster [NRW]) [36]. Das ZfKD schätzt auf Grundlage der Daten der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland die Zahl der jährlich in Deutschland neu aufgetretenen Krebserkrankungen und ermöglicht so eine für Deutschland repräsentative Beurteilung der Epidemiologie. Die Inzidenz- und Prävalenzschätzung durch diese Institutionen erfolgt dabei ohne Angabe einer Unsicherheit.

Im anschließenden Abschnitt 3.2.4 wird die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP) schrittweise hergeleitet.

Inzidenz der CML

Die weltweite Inzidenz der CML liegt bei 1-2 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner im Jahr [3-6]. Zur Schätzung der Inzidenz der neu diagnostizierten CML in Deutschland werden Daten des ZfKD herangezogen. Hierfür ist die Diagnoseziffer C92.1 ("chronische myeloische Leukämie") nach der Internationalen Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases [ICD], Version 10) maßgeblich.

Die aktuellsten Daten des ZfKD liegen bis zum Jahr 2014 vor und weisen für das Jahr 2013 1.041 und für das Jahr 2014 1.048 CML-Neuerkrankungen in Deutschland aus (siehe Tabelle 3-7). Für 2018 prognostiziert das RKI für die verschiedenen Leukämieformen zusammen (Diagnoseziffern C91-C94) 8.200 Neuerkrankungen bei Männern und 6.400 Neuerkrankungen bei Frauen. Der Anteil der CML (C92.1) an allen Neuerkrankungen betrug 2013/2014 7 % bei Männern und 8 % bei Frauen. Auf Basis dieses Anteils kann für das Jahr 2018 von 1.086 CML-Neuerkrankungen ausgegangen werden (574 Männer und 512 Frauen) (siehe Tabelle 3-7) [36].

Tabelle 3-7: Inzidenz der CML (ICD-10 C92.1) in Deutschland (alle Altersgruppen)

Jahr	Gesamt	Männer	Frauen
2013 ^a	1.041	576	465
2014 ^a	1.048	548	500
2018 (Prognose) ^b	1.086	574	512

a: Quelle: ZfKD-Datenbankabfrage - Inzidenz (Fallzahlen) für die CML (ICD-10 C92.1) [7].
b: Quelle: Eigene Berechnung nach RKI-Bericht "Krebs in Deutschland 2013/14", Kapitel C91-C95. Prognose Neuerkrankungen C91-C95 für 2018: Männer 8.200, Frauen 6.400. Der berichtete Anteil der CML an allen Neuerkrankungen in Deutschland 2013-2014 wurde herangezogen, um die für 2018 prognostizierte Zahl an CML-Neuerkrankungen basierend auf den Neuerkrankungen C91-C95 zu bestimmen: Männer 7 %, entsprechend 574, Frauen 8 %, entsprechend 512 [36].

Männer erkranken etwas häufiger an CML als Frauen, und die Erkrankungshäufigkeit nimmt bei beiden Geschlechtern mit dem Lebensalter zu (siehe Abbildung 3) [37]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 57-60 Jahre [6].

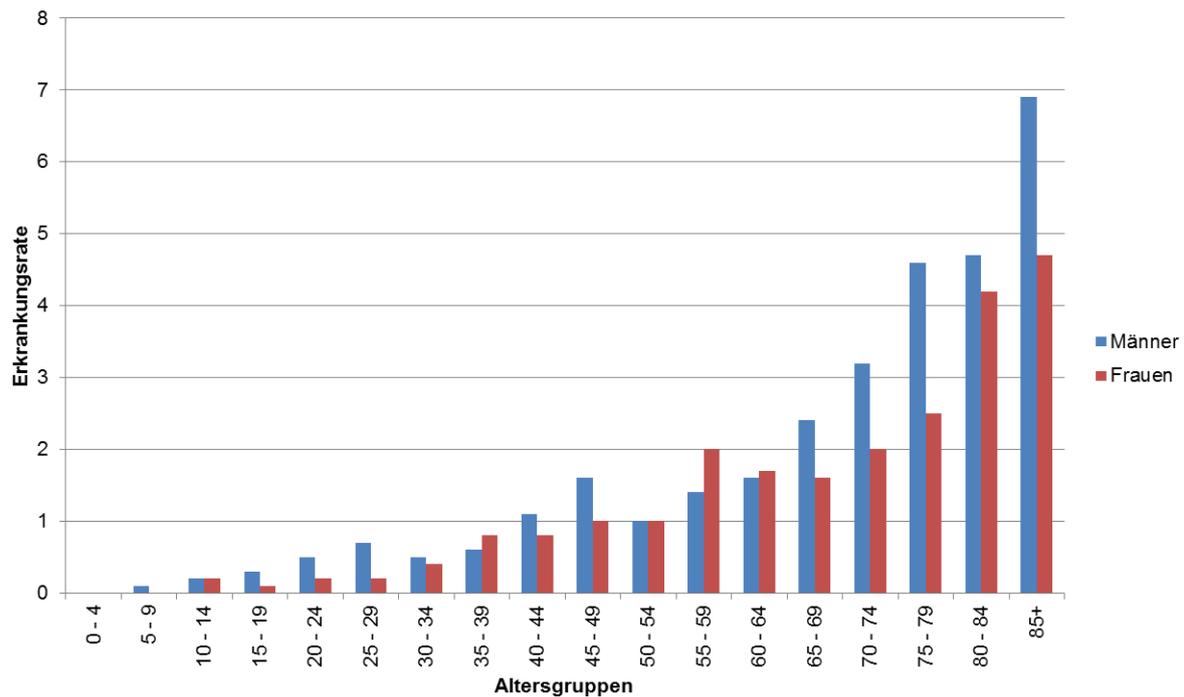


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner in Deutschland für das Jahr 2014 nach Geschlecht für die CML (C92.1).

Quelle: Eigene Darstellung gemäß ZfKD-Datenbankabfrage [37].

Prävalenz der CML

Angesichts weitgehend stabiler Neuerkrankungsraten steigt die Prävalenz der CML vor allem in Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten durch die TKI und der dadurch bedingten besseren Überlebensprognose an. Die jährliche Mortalität von CML-Patienten wird in der DGHO-Leitlinie mit ca. 1,5 % angegeben [1].

Die dem ZfKD zu entnehmenden Angaben zur Prävalenz beziehen sich auf die Gesamtheit leukämischer Erkrankungen (Diagnoseziffern C91-95), so dass keine spezifische Abfrage der CML-Prävalenz möglich ist. Die 1-Jahres-Prävalenz für die verschiedenen Leukämieformen zusammen (C91–C95) lag 2014 in Deutschland bei 5.231 (Männer) und 4.083 (Frauen) (insgesamt 9.314) [38].

Da das für dieses Dossier relevante Anwendungsgebiet von Bosutinib nur die Behandlung neu diagnostizierter CML-Patienten in der CP umfasst und die zielgerichtete Behandlung der CML nach Sicherung der Diagnose eingeleitet werden soll, ist für die Einschätzung der Größe der Zielpopulation im Wesentlichen die Inzidenz der Erkrankung relevant (siehe Abschnitt 3.2.4) [1, 26].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Entwicklung der CML-Inzidenz

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten der CML sind über die letzten Jahre hinweg bei beiden Geschlechtern weitgehend stabil geblieben (siehe Tabelle 3-8) [39].

Tabelle 3-8: Inzidenz (altersstandardisierte Rate) pro 100.000 Einwohner in Deutschland für die CML

	2010	2011	2012	2013	2014
Männer	1,2	1,3	1,2	1,1	1,0
Frauen	0,9	0,9	0,8	0,7	0,8

Quelle: Datenbankabfrage Inzidenz (altersstandardisierte Rate nach altem Europastandard) pro 100.000 Einwohner in Deutschland für die CML (C92.1) [39].

Rechnet man mit einem leichten Anstieg der Bevölkerungszahlen innerhalb der nächsten 5 Jahre, so ist durch das Bevölkerungswachstum bedingt auch von einer leicht steigenden jährlichen Inzidenz auszugehen.

Zur Abschätzung der Inzidenzentwicklung in den kommenden Jahren wird auf die Prognosen des Statistischen Bundesamtes zur alters- und geschlechtsspezifischen Bevölkerungsentwicklung sowie auf die altersspezifischen Erkrankungsraten des ZfKD für die CML zurückgegriffen und daraus die prognostizierten Erkrankungszahlen in den Jahren 2019 bis 2023 berechnet (siehe Tabelle 3-9).

Da die Angaben zu den altersspezifischen Erkrankungsraten nur gesammelt für die Altersgruppe von 15-19 Jahren verfügbar sind, werden hier zum einen die prognostizierten Patientenzahlen für die Patienten ab einem Alter von 15 Jahren und zum anderen die Patientenzahlen für Patienten ab einem Alter von 20 Jahren dargestellt (eigene Berechnung, [40]). Diese Zahlen dienen als Näherung für die Prognose der Inzidenzentwicklung bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter).

Tabelle 3-9: Prognostizierte Entwicklung der CML-Inzidenz

Jahr	Altersgruppen 15+			Altersgruppen 20+		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2018	1.086	565	521	1.078	559	519
2019	1.097	570	527	1.089	564	525
2020	1.104	573	531	1.096	567	529
2021	1.113	576	537	1.105	570	535
2022	1.120	583	537	1.112	577	535
2023	1.130	590	540	1.122	584	538

Quelle: Eigene Berechnung auf der Grundlage der Prognose des Statistischen Bundesamtes über die Bevölkerungsentwicklung (Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Variante 2 – Kontinuität bei stärkerer Zuwanderung [G1-L1-W2] und der altersspezifischen Erkrankungsrate für die CML in Deutschland im Jahr 2014 [37, 40, 41].

Bis 2023 ist demnach mit einer leichten Steigerung der CML-Neuerkrankungen bei erwachsenen Patienten von 1.078-1.086 im Jahr 2018 auf 1.122-1.130 im Jahr 2023 auszugehen.

Entwicklung der CML-Prävalenz

Die Datenlage zur CML-Prävalenz und zur Prognose der Entwicklung in den kommenden Jahren ist äußerst begrenzt und jegliche Vorhersage daher mit Unsicherheit behaftet.

Angesichts weitgehend stabiler Neuerkrankungsraten wird die Prävalenz der CML vor allem in Folge der verbesserten Therapiemöglichkeiten durch TKI und der dadurch bedingten besseren Überlebensprognose ansteigen. Die jährliche Mortalität von CML-Patienten wird in der DGHO-Leitlinie mit ca. 1,5 % angegeben [1].

Seit der Zulassung gut wirksamer TKI in der Behandlung der CML hat sich die Überlebenszeit der Patienten merklich verlängert. Wurden unter Behandlung mit Interferon alfa oder Hydroxycarbamid 5-Jahres-Überlebensraten von jeweils 52-59 % bzw. 44 % erreicht, führte die Einführung der TKI-Therapie zu einer Erhöhung der 5-Jahres-Überlebensrate auf 85-95 %.[42, 43] Es ist also davon auszugehen, dass sich auch bei stabilen Neuerkrankungsraten die Prävalenz erhöhen wird.

Lauseker et al. (2016) entwickelten ein Modell zur Vorhersage der CML-Prävalenz unter Berücksichtigung der Bevölkerungsentwicklung und schätzten für 2012 in Deutschland eine Prävalenz von ca. 11 CML-Erkrankungen pro 100.000 Einwohnern. Diese Angabe umfasst alle Altersklassen, und somit auch nicht volljährige Patienten, jedoch ist die Erkrankungsrate und somit auch die Prävalenz unter Kindern und Jugendlichen gering. Ausgehend von dieser

Angabe schätzten die Autoren die Prävalenz für das Jahr 2012 auf 4.953 bei den Männern und 4.405 bei den Frauen (insgesamt 9.358) [44].

Für die Einschätzung der Größe der hier relevanten Zielpopulation (neu diagnostizierte erwachsene Patienten mit Ph⁺ CML in der CP) ist jedoch im Wesentlichen die Inzidenz der Erkrankung maßgeblich (siehe auch Abschnitt 3.2.3, Prävalenz der CML) [1, 26].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Bosutinib	800-939	692-813
GKV: gesetzliche Krankenversicherung.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Bosutinib ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP. Im Folgenden werden die schrittweise Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation und die Berechnung des entsprechenden Anteils an Patienten

in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erläutert. Dabei wird zunächst die Anzahl der erwachsenen, neu erkrankten Patienten mit CML geschätzt und in den weiteren Schritten die Anzahl derjenigen CML-Patienten mit Ph⁺ CML bestimmt, die in der CP erkrankt und in der GKV versichert sind. Der Unsicherheit der Schätzung wird durch Angabe von Spannen Rechnung getragen.

Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML

Für die Abfrage epidemiologischer Daten ist nach der internationalen Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases, ICD), Version 10 die Diagnoseziffer C92.1 (chronische myeloische Leukämie) relevant. Die aktuellsten Daten des ZfKD für die Diagnoseziffer C92.1 stehen für das Jahr 2014 zur Verfügung (siehe auch Abschnitt 3.2.3).

Die Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter CML entspricht der Anzahl der neu erkrankten Patienten, welche durch die Inzidenz angegeben wird. Altersspezifische Fallzahlen für die jährliche Inzidenz werden vom ZfKD nur für festgelegte Altersgruppen (z. B 15-19 und 20-24 Jahre) bereitgestellt, so dass die genaue Anzahl der neu erkrankten volljährigen Patienten nicht ersichtlich ist. Als Näherung werden deshalb Inzidenzangaben für alle Patienten, die älter als 15 Jahre sind, und alle Patienten, die älter als 20 Jahre sind, herangezogen [45, 46]. Auf Basis der aktuellsten verfügbaren Daten für das Jahr 2014 beläuft sich die Anzahl erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter CML demnach auf 1.034-1041 Patienten (Tabelle 3-11).

Tabelle 3-11: Schritt 1: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter CML

	Gesamt	Männer	Frauen
Untere Grenze^a	1.034	538	496
Obere Grenze^a	1.041	544	497

Quelle: Eigene Berechnung nach ZfKD-Datenbankabfrage: Inzidenz (Fallzahlen) nach Geschlecht und Altersgruppen für die CML (ICD-10 C92.1) für das Jahr 2014 [45, 46].
a: Als untere Grenze wird die jährliche CML-Inzidenz bei Patienten mit 20 Jahren und älter angenommen, als obere Grenze die Inzidenz bei Patienten mit 15 Jahren und älter.

Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML

Das sogenannte Philadelphia-Chromosom (Ph) als sichtbare Entsprechung der für die CML ursächlichen *BCR-ABL*-Neuanordnung lässt sich in etwa 90-95 % der CML-Patienten zytogenetisch nachweisen [3, 4, 9]. Die Anzahl der Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML ergibt sich somit unter Anwendung des Faktors 0,9 (untere Grenze) bzw. 0,95 (obere Grenze) aus Schritt 1 und liegt bei 930-989 Patienten (siehe Tabelle 3-12).

Tabelle 3-12: Schritt 2: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML

	Gesamt	Männer	Frauen
Untere Grenze	930	484	446
Obere Grenze	989	517	472

Berechnung: Anwendung des Faktors 0,9 (untere Grenze) bzw. 0,95 (obere Grenze) auf die Zahlen aus Schritt 1 (Tabelle 3-11), wobei eine gleiche Verteilung der Geschlechter wie im ersten Schritt und somit die Anwendbarkeit der Faktoren auf Zahlen für Männer und Frauen angenommen wird [3, 4, 9, 46].

Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP

Die Mehrzahl der Patienten werden in der chronischen Phase der Erkrankung diagnostiziert, welche unbehandelt etwa 3-5 Jahre andauert [11, 12]. Verschiedene europäische Krebsregister wie das 20 Länder umfassende EUTOS-Register sowie kleinere Register aus Litauen, den Niederlanden und Schweden berichten von Anteilen zwischen 86 % und 95 % [34, 47-49]. In Schritt 3 wird mithilfe dieser Anteile aus den in Schritt 2 berechneten Zahlen die Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP geschätzt. Diese beläuft sich auf 800-939 Patienten (siehe Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Schritt 3: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP

	Gesamt	Männer	Frauen
Untere Grenze	800	416	384
Obere Grenze	939	491	448

Berechnung: Anwendung des Faktors 0,86 (untere Grenze) [47] bzw. 0,95 (obere Grenze) [34, 49] auf die Zahlen aus Schritt 2 (Tabelle 3-12), wobei eine gleiche Verteilung der Geschlechter wie im ersten Schritt und somit die Anwendbarkeit der Faktoren auf Zahlen für Männer und Frauen angenommen wird [46].

Schritt 4: Anzahl der erwachsenen Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP, die in der GKV versichert sind

Zum 31.12.2016 waren in der GKV 71.405.000 Mitglieder gemeldet, was bei einem Bevölkerungsstand von 82.521.700 einem Anteil von 86,53 % entspricht [50, 51]. Entsprechend dieses Anteils wird aus den bisher in den Schritten 1-3 hergeleiteten Patientenzahlen die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP berechnet (siehe Tabelle 3-14). Somit ergibt sich für die Anzahl GKV-versicherter erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CML eine Spanne von 692-813 Patienten.

Tabelle 3-14: Schritt 4: Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP

	Gesamt	Männer	Frauen
Untere Grenze	692	360	332
Obere Grenze	813	425	388
Berechnung: Anwendung des Faktors 0,8653 auf die Zahlen aus Schritt 3 (Tabelle 3-13), wobei eine gleiche Verteilung der Geschlechter wie im ersten Schritt und somit die Anwendbarkeit der Faktoren auf Zahlen für Männer und Frauen angenommen wird [46].			

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Gering	692-813
CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, stimmt mit der Größe der GKV-Zielpopulation überein, die in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 hergeleitet wurde (vergleiche Tabelle 3-10 und Tabelle 3-14).

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben,

herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2 erstreckte sich über einen Zeitraum von November 2017 bis März 2018. Das genaue Datum der Abfragen offizieller Quellen (z. B. Statistisches Bundesamt, ZfKD) ist den jeweiligen Referenzen zu entnehmen und aus den abgelegten PDF ersichtlich.

Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2

Angaben zur Beschreibung der Erkrankung, der aktuellen Behandlungsempfehlungen und des therapeutischen Bedarfs entstammen den aktuell gültigen Fassungen deutscher und europäischer Leitlinien sowie zusätzlichen, in einer orientierenden Handsuche identifizierten Publikationen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 aufgeführt.

Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5

Für die Beschreibung von Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung wurde insbesondere auf epidemiologische Angaben des RKI samt der Publikation "Krebs in Deutschland" sowie auf Online-Datenbankabfragen des ZfKD und Angaben des Statistischen Bundesamtes zurückgegriffen.

Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Krebsregisterdaten sowie in einer Handsuche identifizierte und an den entsprechenden Stellen zitierte Publikationen verwendet. Der Anteil der GKV-versicherten Patienten an der Zielpopulation wurde mithilfe der aktuellen GKV-Kennzahlen bestimmt. Die Berechnungsschritte zur Herleitung der Patientenzahlen sind in den jeweiligen Abschnitten erläutert. Alle herangezogenen Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste in Abschnitt 3.2.7 aufgeführt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2013. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>. [Zugriff am: 29.09.2017]
2. Maru Y. Molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci.* 2012;103(9):1601-10. Epub 2012/05/29.
3. 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):164-72. Epub 1999/07/15.
4. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M, European L. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet.* 2007;370(9584):342-50. Epub 2007/07/31.
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2016 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol.* 2016;91(2):252-65. Epub 2016/01/23.
6. Høglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S241-7. Epub 2015/03/31.
7. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht (alle Altersgruppen) in den Jahren 2010 - 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 14.02.2018]
8. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht (alle Altersgruppen) in den Jahren 2010 - 2014 für Leukämien (C91-95). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 30.11.2017]
9. Morris CM. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods Mol Biol.* 2011;730:33-61. Epub 2011/03/25.
10. Lydon N. Attacking cancer at its foundation. *Nat Med.* 2009;15(10):1153-7. Epub 2009/10/09.
11. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51. Epub 2017/09/09.
12. von Bubnoff N, Duyster J. Chronic myelogenous leukemia: treatment and monitoring. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(7):114-21. Epub 2010/03/12.
13. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
14. Schmitt K, Brümmendorf TH. Die chronische myeloische Leukämie (CML) im Zeitalter der Tyrosinkinase-Inhibitor-Therapie. *Arzneimitteltherapie.* 2016;34(1/2):3-12.
15. Hikma Farmacêutica (Portugal) SA. Fachinformation zu Hydroxycarbamid Ribosepharm 500 mg Hartkapseln. Stand der Information: Februar 2017. 2017.

16. Roche Pharma AG. Fachinformation zu Roferon[®]-A (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Dezember 2016. 2016.
17. Merck Sharp & Dohme Limited. Fachinformation zu IntronA[®] (Interferon alfa-2b) 18/30/60 Millionen I.E. Injektionslösung, Mehrfachdosierungs-Pen. Stand der Information: September 2017. 2017.
18. Duyster J, von Bubnoff N, Menzel H, Christ B. Chronische myeloische Leukämie. In: Tumorzentrum München (Hrsg.). Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. München: Zuckschwerdt Verlag; 2009.
19. Eiring AM, Deininger MW. Individualizing kinase-targeted cancer therapy: the paradigm of chronic myeloid leukemia. *Genome Biol.* 2014;15(9):461. Epub 2014/10/16.
20. Levinson NM, Boxer SG. Structural and spectroscopic analysis of the kinase inhibitor bosutinib and an isomer of bosutinib binding to the Abl tyrosine kinase domain. *PLoS One.* 2012;7(4):e29828. Epub 2012/04/12.
21. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) - Chronic Myeloid Leukemia. Version 4.2018 - January 24, 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cml_blocks.pdf. [Zugriff am: 12.03.2018]
22. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL[®] (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017. 2017.
23. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Glivec[®] (Imatinib) Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
24. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tasigna[®] (Nilotinib) 50/200 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2017. 2017.
25. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig[®] (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
26. Pfizer Ltd. Fachinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2018. 2018.
27. O'Hare T, Shakespeare WC, Zhu X, Eide CA, Rivera VM, Wang F, et al. AP24534, a pan-BCR-ABL inhibitor for chronic myeloid leukemia, potently inhibits the T315I mutant and overcomes mutation-based resistance. *Cancer Cell.* 2009;16(5):401-12. Epub 2009/11/03.
28. Giles FJ, O'Dwyer M, Swords R. Class effects of tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia.* 2009;23(10):1698-707. Epub 2009/05/29.
29. Remsing Rix LL, Rix U, Colinge J, Hantschel O, Bennett KL, Stranzl T, et al. Global target profile of the kinase inhibitor bosutinib in primary chronic myeloid leukemia cells. *Leukemia.* 2009;23(3):477-85. Epub 2008/11/29.
30. Puttini M, Coluccia AM, Boschelli F, Cleris L, Marchesi E, Donella-Deana A, et al. In vitro and in vivo activity of SKI-606, a novel Src-Abl inhibitor, against imatinib-resistant Bcr-Abl+ neoplastic cells. *Cancer Res.* 2006;66(23):11314-22. Epub 2006/11/23.
31. Golas JM, Arndt K, Etienne C, Lucas J, Nardin D, Gibbons J, et al. SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res.* 2003;63(2):375-81. Epub 2003/01/25.

32. Valent P, Hadzijusufovic E, Schernthaner GH, Wolf D, Rea D, le Coutre P. Vascular safety issues in CML patients treated with BCR/ABL1 kinase inhibitors incl. Supplemental Material. . Blood. 2015;125(6):901-6. Epub 2014/12/20.
33. Aghel N, Delgado DH, Lipton JH. Cardiovascular toxicities of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: preventive strategies and cardiovascular surveillance. Vasc Health Risk Manag. 2017;13:293-303. Epub 2017/08/24.
34. 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):1336-43. Epub 2015/03/19.
35. Pfizer Inc. 2.5 Clinical Overview. Bosulif® (Bosutinib) For the Treatment of Adult Patients with Newly Diagnosed Philadelphia Chromosome Positive Chronic Phase Chronic Myelogenous Leukemia. 2017.
36. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2013/2014. 2017. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 22.12.2017]
37. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (rohe Rate) in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen im Jahr 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 14.02.2018]
38. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Prävalenz (Fallzahlen), Intervall-Länge 1 Jahr, in Deutschland nach Geschlecht im Jahr 2014 für Leukämien (C91-C95). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 14.02.2018]
39. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (altersstandardisierte Rate) je 100.000 Einwohner in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren 2010 - 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 14.02.2018]
40. PFIZER PHARMA GmbH. Eigene Berechnung. Inzidenzprognose für die CML bis 2023. 2017.
41. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 13. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. 2015. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060_5124202159004.pdf?__blob=publicationFile. [Zugriff am: 29.11.2017]
42. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2017;376(10):917-27. Epub 2017/03/09.
43. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. Blood. 1999;94(5):1517-36. Epub 1999/09/09.
44. Lauseker M, Gerlach R, Tauscher M, Hasford J. Improved survival boosts the prevalence of chronic myeloid leukemia: predictions from a population-based study. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142(7):1441-7. Epub 2016/04/18.

45. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht und Altersgruppen im Jahr 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 14.02.2018]
46. PFIZER PHARMA GmbH. Eigene Berechnung: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2017.
47. 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. Epub 2016/03/10.
48. 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):2514-20. Epub 2011/05/18.
49. 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):1842-9. Epub 2017/09/02.
50. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Jan 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Januar_2018.pdf. [Zugriff am: 15.02.2018]
51. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 31.12.2016. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 15.02.2018]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für

die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	1 x täglich 400 mg	Kontinuierlich ^a	365 Tage
zVT				
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	1 x täglich 400 mg	Kontinuierlich ^b	365 Tage
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	2 x täglich 300 mg	Kontinuierlich ^c	365 Tage
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	1 x täglich 100 mg	Kontinuierlich ^d	365 Tage
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: In der Zulassungsstudie wurde die Behandlung mit Bosutinib bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt [1].</p> <p>b: In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Der Effekt eines Behandlungsstopps nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission wurde nicht untersucht [2].</p> <p>c: Die Behandlung mit Nilotinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient daraus therapeutischen Nutzen zieht. Ein Absetzen der Behandlung kann bei Patienten nach Erreichen einer anhaltenden tiefen molekularen Remission (MR^{4,5}) frühestens nach 3 Jahren Behandlung erwogen werden, wenn diese Remission unmittelbar vor Absetzen der Therapie mindestens ein Jahr ange dauert hat [3].</p> <p>d: In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten beim Patienten fortgesetzt. Welche Auswirkungen ein Absetzen der Behandlung auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nach Erreichen eines zytogenetischen oder molekularen Ansprechens hat (einschließlich einer kompletten zytogenetischen Remission [CCyR, Complete Cytogenetic Response] oder guten molekularen Remission CP: chronische Phase; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle betrachteten Arzneimittel werden kontinuierlich verabreicht. Da in den Fachinformationen keine maximale Therapiedauer angegeben ist, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer jeweils patientenindividuell unterschiedlich ist.

Bosutinib

Bosutinib wird kontinuierlich verabreicht. In der Zulassungsstudie wurde die Behandlung mit Bosutinib bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt [1].

Imatinib

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Der Effekt eines Behandlungsstopps nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission wurde nicht untersucht [2].

Nilotinib

Die Behandlung mit Nilotinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient daraus therapeutischen Nutzen zieht. Bei geeigneten Patienten mit Ph⁺ CML in der chronischen Phase, die über mindestens 3 Jahre mit 300 mg Tasigna zweimal täglich behandelt wurden, kann ein Absetzen der Behandlung erwogen werden, wenn eine tiefe molekulare Remission (MR^{4,5}) unmittelbar vor Absetzen der Therapie mindestens ein Jahr angedauert hat [3].

Dasatinib

In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten beim Patienten fortgesetzt. Welche Auswirkungen ein Absetzen der Behandlung auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nach Erreichen eines zytogenetischen oder molekularen Ansprechens hat (einschließlich einer kompletten zytogenetischen Remission [CCyR, Complete Cytogenetic Response] oder guten molekularen Remission [MMR, Major Molecular Response] und MR^{4,5}), wurde nicht untersucht [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Kontinuierlich ^a	365
zVT			
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Kontinuierlich ^b	365
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Kontinuierlich ^c	365
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Kontinuierlich ^d	365
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: In der Zulassungsstudie wurde die Behandlung mit Bosutinib bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt [1].</p> <p>b: In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Der Effekt eines Behandlungsstopps nach Erreichen einer kompletten zytogenetischen Remission wurde nicht untersucht [2].</p> <p>c: Die Behandlung mit Nilotinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient daraus therapeutischen Nutzen zieht. Ein Absetzen der Behandlung kann bei Patienten nach Erreichen einer anhaltenden tiefen molekularen Remission (MR^{4,5}) frühestens nach 3 Jahren Behandlung erwogen werden, wenn diese Remission unmittelbar vor Absetzen der Therapie mindestens ein Jahr angedauert hat [3].</p> <p>d: In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten beim Patienten fortgesetzt. Welche Auswirkungen ein Absetzen der Behandlung auf den Langzeitverlauf der Erkrankung nach Erreichen eines zytogenetischen oder molekularen Ansprechens hat (einschließlich einer kompletten zytogenetischen Remission [CCyR, Complete Cytogenetic Response] oder guten molekularen Remission [MMR, Major Molecular Response] und MR^{4,5}), wurde nicht untersucht [4].</p> <p>CP: chronische Phase; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den

Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	365 Tage	400 mg	1 x 400 mg/Tag an 365 Tagen = 146.000 mg = 146 g
zVT				
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	365 Tage	400 mg	1 x 400 mg/Tag an 365 Tagen = 146.000 mg = 146 g
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	365 Tage	300 mg	2 x 300 mg/Tag an 365 Tagen = 219.000 mg = 219 g
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	365 Tage	100 mg	1 x 100 mg/Tag an 365 Tagen = 36.500 mg = 36,5 g
CP: chronische Phase; DDD: Defined Daily Dose; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Grundlage der Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sind die offiziellen Angaben zur empfohlenen Dosierung in den aktuell gültigen Fachinformationen [1-4].

Bosutinib

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP beträgt 1 x täglich 400 mg. In der Zulassungsstudie wurde die Behandlung mit Bosutinib bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [1].

Imatinib

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP beträgt 1 x täglich 400 mg. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Imatinib bis zum Auftreten einer Progression der Erkrankung fortgeführt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [2].

Nilotinib

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP beträgt 2 x täglich 300 mg. Die Behandlung mit Nilotinib sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient daraus therapeutischen Nutzen zieht. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [3].

Dasatinib

Die empfohlene Dosierung für erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP beträgt 1 x täglich 100 mg. In klinischen Studien wurde die Behandlung mit Dasatinib bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten von Unverträglichkeiten beim Patienten fortgesetzt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [4].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungs- form und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behand- lungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bosutinib	Bosulif® (28 Filmtabletten à 400 mg ^a) 3.489,28	Bosulif® ^a (28 Filmtabletten à 400 mg) 3.291,51 [1,77 ^b ; 196,00 ^c]
zVT		
Imatinib	IMATINIB Glenmark 100 mg Filmtabletten (60 Filmtabletten à 100 mg) 65,22	IMATINIB Glenmark 100 mg Filmtabletten (60 Filmtabletten à 100 mg) 60,88 [1,77 ^b ; 2,57 ^c]
Nilotinib	TASIGNA® 150 mg Hartkapseln (14x28 = 392 Hartkapseln à 150 mg) 12.957,28	TASIGNA 150 mg Hartkapseln (14x28 = 392 Hartkapseln à 150 mg) 12.218,79 [1,77 ^b ; 736,72 ^c]
Dasatinib	SPRYCEL® 100 mg Filmtabletten (30 Filmtabletten à 100 mg) 5.638,42	SPRYCEL 100 mg Filmtabletten (30 Filmtabletten à 100 mg) 5.317,91 [1,77 ^b ; 318,74 ^c]
Quelle: Angaben der PFIZER PHARMA GmbH (Bosutinib) bzw. Abfrage Lauer-Taxe (Stand 15.04.2018). Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Verordnungsalternative zugrunde gelegt. a: Die Zulassung für Packungen in der Wirkstärke 400 mg wird voraussichtlich für Mitte Mai 2018 erwartet b: Rabatt nach § 130 SGB V c: Rabatte nach § 130a SGB V GKV: gesetzliche Krankenversicherung; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen für Bosutinib wurde der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V zugrunde gelegt.

Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden berücksichtigt:

- Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V → Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel
- Rabatt nach § 130a Abs. 1 und 1a SGB V → Rabatt des Herstellers entsprechend 7 % auf den Herstellerabgabepreis ohne Mehrwertsteuer für erstattungsfähige Arzneimittel ohne Festbetrag.

Für die Kostenberechnungen der zVT wurden die in der Lauer-Taxe ausgewiesenen, jeweils zutreffenden Pflichtrabatte des pharmazeutischen Unternehmers (Rabatt für festbetragsfreie Arzneimittel, Rabatt für wirkstoffgleiche Arzneimittel, Rabatt gemäß Preismoratorium) sowie der Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis herangezogen.

Bei Imatinib wurde unter den Generika die wirtschaftlichste Verordnungsalternative unter denjenigen Präparaten ausgewählt, die laut Fachinformation eine Zulassung für die Zielpopulation besitzen.

Bei allen Präparaten wurde die jeweils kostengünstigste Packung herangezogen.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Keine	Keine	Keine
zVT				
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Keine	Keine	Keine
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Keine	Keine	Keine
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Keine	Keine	Keine
CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben basieren auf den Angaben in der Fachinformation zu Bosutinib [1].

Es werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt, da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des

Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend	-
GKV: gesetzliche Krankenversicherung.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen dargestellt, da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation keine wesentlichen regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels, für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-10 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-15 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine	Keine
zVT				
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine	Keine
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP	Nicht zutreffend	Keine	Keine
CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph ⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP (n = 692-813) ^b	42.905,75	29.690.779,00-34.882.374,75
zVT			
Imatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP (n = 692-813)	1.474,60	1.020.423,20-1.198.849,80
Nilotinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP (n = 692-813)	45.508,20	31.491.674,40-36.998.166,60
Dasatinib	Erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph ⁺ CML in der CP (n = 692-813)	64.699,90	44.772.330,80-52.601.018,70
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-10, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-15 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Anzahl GKV-Patienten (vgl. Tabelle 3-10)</p> <p>CP: chronische Phase; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie.</p>			

Erläuterung der Berechnung

Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe für ein Jahr wurde ohne eventuell anfallenden Verwurf berechnet.

Die Arzneimittelkosten beziehen sich somit auf den exakten Tablettenverbrauch. Die GKV-relevanten Preise wurden dafür zunächst aus den Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (siehe Tabelle 3-19) jeweils pro Tablette sowie pro Tagesdosis berechnet und auf den durchschnittlichen Jahresverbrauch hochgerechnet (siehe Beschreibung in Tabelle 3-24).

Da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt werden, entsprechen die Jahrestherapiekosten GKV den Arzneimittelkosten pro Jahr.

Die ermittelten Jahrestherapiekosten pro Patient wurden mit den in den Abschnitten 3.2.3 bis 3.2.5 hergeleiteten GKV-Patientenzahlen multipliziert, um die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt zu berechnen.

Tabelle 3-24: Berechnung der GKV-Arzneimittelkosten pro Patient

Bezeichnung der Therapie (Wirkstärke und Packungsgröße)	GKV-Kosten pro Packung ^a in Euro	Kosten pro Tablette in Euro	GKV-Tagestherapiekosten in Euro	GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient ^b in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib Bosulif® (28 Filmtabletten à 400 mg)	3.291,51	117,55	117,55 (1 Filmtablette à 400 mg 1 x täglich)	42.905,75
zVT				
Imatinib IMATINIB Glenmark (60 Filmtabletten à 100 mg)	60,88	1,01	4,04 (4 Filmtabletten à 100 mg 1 x täglich)	1.474,60
Nilotinib TASIGNA® (14x28 = 392 Hartkapseln à 150 mg)	12.218,79	31,17	124,68 (2 Hartkapseln à 150 mg 2 x täglich)	45.508,20
Dasatinib SPRYCEL® (30 Filmtabletten à 100 mg)	5.317,91	177,26	177,26 (1 Filmtablette à 100 mg 1 x täglich)	64.699,90
a: Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (vergleiche Tabelle 3-19)				
b: Da keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt werden, entsprechen die Jahrestherapiekosten den Arzneimittelkosten.				

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Wie in den Abschnitten 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5 hergeleitet, kommen theoretisch 692-813 erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP pro Jahr für die Behandlung mit Bosutinib in Frage. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen in der jeweiligen Zielpopulation entspricht dabei der Anzahl aller Patienten in der Zielpopulation. Dies stellt jedoch einen theoretischen Maximalwert dar, der in der klinischen Praxis, wie im Folgenden erläutert, nicht erreicht werden wird.

Versorgungssituation und Patientenpräferenzen

Bosutinib ist ein oral verfügbarer TKI. Die überwiegende Mehrheit der Patienten erhält die Behandlung mit Bosutinib im ambulanten Sektor. In Einzelfällen kann es möglich sein, dass eine Therapie mit Bosutinib stationär eingeleitet oder im Rahmen von stationären Aufenthalten fortgeführt wird. Die Anzahl der Patienten, die Bosutinib im stationären Bereich erhalten, wird jedoch als vernachlässigbar angesehen.

Zu Patientenpräferenzen kann keine Aussage getroffen werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation liegen die folgenden Kontraindikationen vor [1]:

- Überempfindlichkeit gegen Bosutinib oder einen der sonstigen, in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten Bestandteile des Arzneimittels
- Einschränkung der Leberfunktion (vergleiche Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation)

Patienten mit diesen Kontraindikationen sind nicht für eine Behandlung mit Bosutinib geeignet. Es liegen jedoch keine Daten zur Häufigkeit der aufgeführten Kontraindikationen in der Zielpopulation von Bosutinib vor.

Therapieabbrüche

Es liegen keine Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter Behandlung mit Bosutinib bei Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP im Versorgungsalltag vor.

In der Zulassungsstudie von Bosutinib, die erwachsene Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP einschloss, brachen bis zum vorliegenden Datenschnitt 51 Patienten (19 %) im Bosutinib-Arm die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (Kontrollarm: 30 Patienten [11 %]).

Versorgungssituation in der Behandlung der neu diagnostizierten Ph⁺ CML in der CP

Für die Behandlung stehen neben Bosutinib die TKI Imatinib, Nilotinib und Dasatinib zur Verfügung, außerdem für Patienten mit T315I-Mutation Ponatinib [2-5]. Die alloHSZT wird in der Erstlinie angesichts der guten Wirksamkeit der TKI nicht mehr empfohlen [6-8].

PFIZER PHARMA GmbH schätzt für 2018 den Marktanteil von Bosutinib über alle Therapielinien hinweg auf etwa 2 % (siehe Tabelle 3-25).

Tabelle 3-25: Geschätzte Marktanteile der TKI in der CML-Behandlung (alle Therapielinien)

Wirkstoff	Anteil in %
Imatinib	50
Nilotinib	30
Dasatinib	15
Bosutinib	2
Ponatinib	3
Gesamt	100

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in den vorangegangenen Abschnitten hergeleiteten Kosten stellen die Maximalkosten dar, wenn alle in Frage kommenden Patienten mit Bosutinib behandelt würden. Gegenüber diesen Maximalkosten werden in der Versorgungsrealität deutlich geringere Gesamtkosten erwartet.

Für die im vorliegenden Dossier relevante Zielpopulation erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML wird in Zukunft ein Marktanteil von 1,3-1,6 % prognostiziert, so dass sich die erwarteten Jahrestherapiekosten bei einer Behandlung von geschätzt etwa 9-13 Patienten gegenüber den in Tabelle 3-23 angegebenen theoretischen Maximalkosten auf 386.151,75-557.774,75 EUR reduzieren.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern

erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zum Behandlungsmodus für die Berechnung des Verbrauchs wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kostenberechnung für Bosutinib beruht auf Angaben der PFIZER PHARMA GmbH zum Apothekenabgabepreis unter Berücksichtigung gesetzlich vorgeschriebener Rabatte, die Kostenberechnung für die zVT beruht auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand 15.04.2018). Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen zitiert und in der Referenzliste aufgeführt.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Ltd. Fachinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2018. 2018.
2. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Glivec[®] (Imatinib) Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
3. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tassigna[®] (Nilotinib) 50/200 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2017. 2017.
4. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL[®] (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017. 2017.
5. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig[®] (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
6. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv41-iv51. Epub 2017/09/09.
7. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood.* 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
8. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Chalandon Y, Dölken G, Thiede C, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2013. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf?filename=chronische-myeloische-leukaemie-cml.pdf>. [Zugriff am: 29.09.2017]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen im folgenden Abschnitt basieren auf der aktuellen deutschen Fachinformation „Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels“ von Bosutinib (Bosulif®) [1].

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP.

Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Die empfohlene Dosis für Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP beträgt 400 mg Bosutinib einmal täglich.

Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

Dosisanpassung

In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die mit 400 mg Bosutinib behandelt wurden, waren schrittweise Dosissteigerungen um je 100 mg bis zu einer Maximaldosis von 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit 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.

In der Phase-III-Studie mit Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, welche die Bosutinib-Behandlung mit 400 mg begannen, erhielten insgesamt 46 Patienten (17,2 %)

Dosissteigerungen auf 500 mg. Des Weiteren erhielten 5,6 % der Patienten in der Bosutinib-Behandlungsgruppe weitere Dosissteigerungen auf 600 mg.

Dosen über 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

Dosisanpassung bei Nebenwirkungen

Nicht hämatologische Nebenwirkungen

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 auf die einmal tägliche Dosis vor der Dosisreduktion zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Es wurden Dosen unter 300 mg/Tag bei Patienten angewendet; die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen.

Erhöhte Lebertransaminasen: Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um > 5 x des oberen Normalwerts (Upper Limit of Normal, ULN) sollte die Anwendung von Bosutinib so lange unterbrochen werden, bis sie auf $\leq 2,5$ x ULN zurückgegangen sind. Danach kann die Behandlung mit 400 mg einmal täglich fortgeführt werden. Wenn der Rückgang dieser Werte länger als 4 Wochen dauert, sollte ein Abbruch der Bosutinib-Behandlung in Betracht gezogen werden. Sind gleichzeitig mit der Erhöhung der Transaminasen auf ≥ 3 x ULN die Bilirubinwerte auf > 2 x ULN und der alkalische Phosphatase-Wert um < 2 x ULN erhöht, sollte die Behandlung mit Bosutinib abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Diarrhö: Bei einer Diarrhö Schweregrad 3-4 gemäß NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Schweregrad ≤ 1 mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Hämatologische Nebenwirkungen

Eine Dosisreduktion wird bei schwerer oder anhaltender Neutropenie und Thrombozytopenie, wie in Tabelle 3-26 beschrieben, empfohlen:

Tabelle 3-26: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

ANZ < 1,0 x 10 ⁹ /l und/ oder Thrombozyten < 50 x 10 ⁹ /l	Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ ≥ 1,0 x 10 ⁹ /l und Thrombozyten ≥ 50 x 10 ⁹ /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.
ANZ: Absolute Neutrophilenzahl.	

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Patienten (≥ 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine spezielle Dosisempfehlung notwendig. Da zu älteren Patienten nur begrenzte Informationen vorliegen, ist bei dieser Patientengruppe Vorsicht geboten.

Nierenfunktionsstörung

Patienten mit einem Serumkreatinin > 1,5 x ULN wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde während der Studien eine zunehmende Exposition (Area Under the Curve, AUC) festgestellt.

Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance [CL_{Cr}] 30 bis 50 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 300 mg täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{Cr} < 30 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 200 mg täglich mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Eine Dosissteigerung auf 400 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung oder auf 300 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann erwogen werden, wenn weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen auftreten und wenn sie kein angemessenes hämatologisches, zytogenetisches oder molekulares Ansprechen erreichen.

Herzerkrankungen

Patienten mit unkontrollierter oder signifikanter Herzerkrankung (z. B. kürzlich aufgetretener Myokardinfarkt, kongestive Herzinsuffizienz oder instabile Angina) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer erheblichen Herzerkrankung ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kürzliche oder bestehende klinisch signifikante Erkrankung des Gastrointestinaltrakts

Patienten mit einer kürzlich aufgetretenen oder bestehenden klinisch signifikanten Erkrankung des Gastrointestinaltrakts (z. B. starkes Erbrechen und/ oder Diarrhö) wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und die Wirksamkeit von Bosutinib bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Bosutinib soll einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Wenn die Einnahme einer Dosis um mehr als 12 Stunden vergessen wurde, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis, sondern am darauffolgenden Tag die übliche verschriebene Dosis einnehmen.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörungen

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Erhöhungen von Serumtransaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) assoziiert.

Transaminasenerhöhungen traten im Allgemeinen früh während der Behandlung auf (bei > 80 % der Patienten, die Transaminasenerhöhungen jeglichen Schweregrades entwickelten, trat das erste Ereignis innerhalb der ersten 3 Monate auf). Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungsmonate monatlich und soweit klinisch indiziert Leberfunktionstests erfolgen.

Bei Patienten mit Transaminasenerhöhungen sollte die Behandlung mit Bosutinib vorübergehend ausgesetzt (mit Erwägung einer Dosisreduktion nach Erholung auf Schweregrad 1 oder den Ausgangswert) und/ oder abgebrochen werden. Erhöhungen der Transaminasen, insbesondere unter einer gleichzeitigen Erhöhung des Bilirubins, können ein früher Hinweis auf eine arzneimittelinduzierte Leberschädigung sein; diese Patienten sollten entsprechend behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Diarrhö und Erbrechen

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Diarrhö und Erbrechen assoziiert. Daher sollten Patienten mit kürzlich aufgetretener oder bestehender klinisch signifikanter gastrointestinaler

Erkrankung dieses Arzneimittel mit Vorsicht und nur nach eingehender Nutzen-Risiko-Beurteilung anwenden, da die entsprechenden Patienten aus den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Patienten mit Diarrhö und Erbrechen sollten entsprechend dem aktuellen Behandlungsstandard, einschließlich Arzneimitteln zur Behandlung von Diarrhö oder Brechreiz und/ oder Flüssigkeitssubstitution, behandelt werden. Darüber hinaus können diese Nebenwirkungen durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation). Das Antiemetikum Domperidon hat das Potenzial, die Verlängerung des QT-Intervalls (QTc) zu verstärken und Torsade-de-pointes-Arrhythmien zu induzieren; daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Domperidon vermieden werden. Es sollte nur angewendet werden, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam sind. In solchen Situationen ist eine individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung zwingend erforderlich und die Patienten sollten hinsichtlich des Auftretens von QTc-Verlängerung überwacht werden.

Myelosuppression

Eine Behandlung mit Bosutinib ist mit Myelosuppression assoziiert, die mit Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie einhergeht. Das komplette Blutbild sollte im 1. Behandlungsmonat wöchentlich, danach monatlich oder soweit klinisch indiziert bestimmt werden. Die Myelosuppression sollte/ kann durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Flüssigkeitsretention

Eine Behandlung mit Bosutinib kann mit einer Flüssigkeitsretention, einschließlich Perikarderguss, Pleuraerguss, Lungenödem und/ oder peripherem Ödem assoziiert sein. Die Patienten sollten überwacht und mit einer Standardtherapie behandelt werden. Darüber hinaus können diese Nebenwirkungen durch vorübergehendes Aussetzen von Bosutinib, eine Dosisreduktion und/ oder den Abbruch der Bosutinib-Therapie gelindert werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8 der Fachinformation).

Serumlipase

Es wurde eine Erhöhung der Serumlipase beobachtet. Bei Patienten mit einer vorangegangenen Pankreatitis ist Vorsicht geboten. Geht eine Lipaseerhöhung mit abdominalen Symptomen einher, sollten die Bosutinib-Therapie unterbrochen und entsprechende diagnostische Maßnahmen erwogen werden, um eine Pankreatitis auszuschließen (Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Infektionen

Bosutinib kann die Anfälligkeit von Patienten für bakterielle, virale, Pilz- oder Protozoen-Infektionen erhöhen.

Proarrhythmisches Potenzial

Im automatisch ausgelesenen Elektrokardiogramm (EKG) wurde eine QTc-Verlängerung ohne begleitende Arrhythmien beobachtet. Bosutinib sollte mit Vorsicht angewendet werden

bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Veranlagung für eine QTc-Verlängerung, oder Patienten, die an einer unkontrollierten oder signifikanten Herzerkrankung, einschließlich eines kürzlich aufgetretenen Myokardinfarkts, kongestiver Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder klinisch signifikanter Bradykardie leiden, oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekannterweise zu einer Verlängerung des QTc führen (z. B. Antiarrhythmika und andere Substanzen, die eine QTc-Verlängerung verursachen können [Abschnitt 4.5 der Fachinformation]). Eine Hypokaliämie und eine Hypomagnesiämie können diesen Effekt verstärken.

Eine Beobachtung hinsichtlich einer Auswirkung auf das QTc ist angezeigt. Ein Ausgangs-EKG wird vor Beginn der Bosutinib-Therapie und falls klinisch indiziert empfohlen. Eine Hypokaliämie oder eine Hypomagnesiämie müssen vor Bosutinib-Einnahme korrigiert und während der Behandlung regelmäßig überprüft werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Behandlung von CML-Patienten mit Bosutinib kann zu einer klinisch signifikanten Verminderung der Nierenfunktion führen. In klinischen Studien wurde bei Patienten im Verlauf der Behandlung mit Bosutinib eine Verminderung der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) beobachtet. Bei Patienten mit neu diagnostizierter CML in der CP, die 400 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 4,9 ml/min/1,73 m², nach 6 Monaten 9,2 ml/min/1,73 m² und nach 12 Monaten 11,1 ml/min/1,73 m². Bei zuvor unbehandelten CML-Patienten, die 500 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR gegenüber dem Ausgangswert nach 3 Monaten 5,1 ml/min/1,73 m², nach 12 Monaten 9,2 ml/min/1,73 m² und bis zu 16,3 ml/min/1,73 m² bei einer Nachbeobachtung von bis zu 5 Jahren für Patienten in Behandlung. Bei CML-Patienten mit einer vorbehandelten Ph⁺-Leukämie im fortgeschrittenen Stadium, die 500 mg erhielten, betrug die mediane Abnahme der eGFR nach 3 Monaten 5,3 ml/min/1,73 m², nach 12 Monaten 7,6 ml/min/1,73 m² und nach bis zu 4 Jahren in Behandlung bis zu 10,9 ml/min/1,73 m². Es ist wichtig, dass die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung beurteilt und während der Therapie mit Bosutinib engmaschig überwacht wird. Besondere Aufmerksamkeit ist dabei auf solche Patienten zu richten, die bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion haben oder Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung aufweisen; dazu gehört die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln mit nephrotoxischem Potenzial, wie z. B. Diuretika, Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blockern und nichtsteroidalen Antirheumatika.

In einer Studie zur Nierenfunktionsstörung war die Bosutinib-Exposition bei Probanden mit mäßig bis schwer beeinträchtigter Nierenfunktion erhöht. Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Dosisreduktion empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert > 1,5 x ULN wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn während

der Studien eine erhöhte Exposition (AUC) festgestellt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation).

Die klinischen Daten für CML-Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung, die eine gesteigerte Dosis von 600 mg Bosutinib erhielten, sind sehr begrenzt (n = 3).

Schwere Hautreaktionen

Bosutinib kann schwerwiegende Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom (toxische epidermale Nekrolyse) hervorrufen. Bei Patienten, bei denen es während der Behandlung zu einer schweren Hautreaktion kommt, sollte Bosutinib dauerhaft abgesetzt werden.

Tumorlyse-Syndrom

Da es unter der Behandlung mit Bosutinib zu einem Tumorlyse-Syndrom kommen kann, werden vor der Einleitung der Therapie ein Ausgleich des Flüssigkeitshaushalts bei klinisch erheblicher Dehydratation und die Behandlung erhöhter Harnsäurewerte empfohlen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Hepatitis-B-Reaktivierung

Bei Patienten, die chronische Träger dieses Virus sind, ist eine Hepatitis-B-Reaktivierung aufgetreten, nachdem sie *BCR-ABL*-TKI erhalten hatten. Einige Fälle führten zu akutem Leberversagen oder zu fulminanter Hepatitis, die eine Lebertransplantation notwendig machten oder zum Tod führten.

Patienten sollten vor Beginn der Behandlung mit Bosutinib auf eine Hepatitis-B-Virus (HBV)-Infektion hin untersucht werden. Vor Einleitung der Behandlung bei Patienten mit positiver HBV-Serologie (einschließlich jener mit aktiver Erkrankung) sollten Experten für Lebererkrankungen und für die Behandlung von HBV zurate gezogen werden; dies sollte auch bei Patienten erfolgen, die während der Behandlung positiv auf eine HBV-Infektion getestet werden. HBV-Träger, die mit Bosutinib behandelt werden, sollten während der Behandlung und über einige Monate nach Ende der Therapie engmaschig bezüglich der Anzeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Cytochrom-P-450 (CYP)3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib und starken oder moderaten CYP3A-Inhibitoren sollte vermieden werden, da es dadurch zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotenzial zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung gegeben werden, sollte eine Unterbrechung der Bosutinib-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosutinib in Betracht gezogen werden.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib mit starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Grapefruitprodukte einschließlich Grapefruitsaft und andere Produkte, die bekanntermaßen eine Hemmung von CYP3A verursachen, sollten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Bosutinib

CYP3A-Inhibitoren

Die gleichzeitige Gabe von Bosutinib zusammen mit starken CYP3A-Inhibitoren (unter anderem Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol, Clarithromycin, Telithromycin, Nefazodon, Mibefradil, Indinavir, Lopinavir/Ritonavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir, Boceprevir, Telaprevir, Grapefruitprodukten einschließlich Grapefruitsaft) oder mäßigen CYP3A-Inhibitoren (unter anderem Fluconazol, Ciprofloxacin, Erythromycin, Diltiazem, Verapamil, Amprenavir, Atazanavir, Darunavir/Ritonavir, Fosamprenavir, Aprepitant, Crizotinib, Imatinib) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Bei der gleichzeitigen Einnahme schwacher CYP3A-Inhibitoren zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten.

Nach Möglichkeit wird die Auswahl eines alternativen Arzneimittels ohne oder mit minimalem CYP3A-Hemmpotenzial zur gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Muss ein starker oder mäßiger CYP3A-Inhibitor während der Bosutinib-Behandlung gegeben werden, sollte eine Unterbrechung der Bosutinib-Behandlung oder eine Dosisreduktion von Bosutinib in Betracht gezogen werden.

In einer Studie mit 24 gesunden Probanden, die 5 Dosen von 400 mg Ketoconazol (ein starker CYP3A-Inhibitor) pro Tag zusammen mit einer Einzeldosis von 100 mg Bosutinib im nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Ketoconazol die C_{max} von Bosutinib um das 5,2-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 8,6-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.

In einer Studie mit 20 gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 125 mg Aprepitant (ein mäßiger CYP3A-Inhibitor) zusammen mit einer Einzeldosis von 500 mg Bosutinib im nicht nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Aprepitant die C_{max} von Bosutinib um das 1,5-Fache und die AUC von Bosutinib im Plasma um das 2,0-Fache im Vergleich zur alleinigen Gabe von Bosutinib.

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung von Bosutinib mit starken CYP3A-Induktoren (unter anderem Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin, Johanniskraut) oder mäßigen CYP3A-Induktoren (unter anderem Bosentan, Efavirenz, Etravirin, Modafinil, Nafcillin) sollte vermieden werden, da es dadurch zu einer Senkung der Plasmakonzentration von Bosutinib kommt.

Aufgrund der starken Abnahme der Bosutinib-Exposition, die bei einer gleichzeitigen Gabe von Bosutinib mit Rifampicin auftrat, ist es unwahrscheinlich, dass eine Dosiserhöhung von Bosutinib bei gleichzeitiger Anwendung von starken oder mäßigen CYP3A-Induktoren den Expositionsverlust ausreichend kompensiert.

Bei der gleichzeitigen Einnahme leichter CYP3A-Induktoren zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten.

Nach der gleichzeitigen Gabe einer Einzeldosis Bosutinib mit 6 Dosen von 600 mg Rifampicin pro Tag bei 24 gesunden, nicht nüchternen Probanden sank die Bosutinib-Exposition (C_{\max} und AUC im Plasma) auf 14 % bzw. 6 % der Werte, die bei der alleinigen Anwendung von 500 mg Bosutinib gemessen wurden.

Protonenpumpenhemmer (PPI)

Bei gleichzeitiger Gabe von PPI zusammen mit Bosutinib ist Vorsicht geboten. Kurzwirksame Antazida sollten als Alternative zu PPI in Betracht gezogen werden, und die Einnahme von Bosutinib und der Antazida sollte nach Möglichkeit zu unterschiedlichen Zeitpunkten erfolgen (d. h. Einnahme von Bosutinib morgens und Einnahme der Antazida abends). Bosutinib zeigt *in vitro* eine pH-abhängige Wasserlöslichkeit. Bei der gleichzeitigen Anwendung einer oralen Einzeldosis Bosutinib (400 mg) zusammen mit mehreren oralen Dosen Lansoprazol (60 mg) in einer Studie mit 24 gesunden, nüchternen Probanden sanken die Werte von Bosutinib- C_{\max} und -AUC auf 54 % bzw. 74 %, entsprechend den Werten bei einer alleinigen Gabe von Bosutinib (400 mg).

Wirkungen von Bosutinib auf andere Arzneimittel

In einer Studie mit 27 gesunden Probanden, die eine Einzeldosis von 500 mg Bosutinib zusammen mit einer Einzeldosis von 150 mg Dabigatranetexilatmesilat (ein Substrat von P-Glykoproteinen [P-gp]) im nicht nüchternen Zustand erhielten, erhöhte Bosutinib nicht die C_{\max} oder die AUC von Dabigatran im Plasma im Vergleich zur alleinigen Gabe von Dabigatranetexilatmesilat. Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, dass Bosutinib keine klinisch relevanten P-gp-inhibitorischen Wirkungen hat.

Eine *In-vitro*-Studie zeigt, dass bei therapeutischer Dosierung Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib verursachten Induktion des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 sind.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass bei therapeutischen Dosen klinische Arzneimittelwechselwirkungen unwahrscheinlich sind aufgrund einer durch Bosutinib

verursachten Hemmung des Metabolismus von Arzneimitteln, die Substrate für CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4/ 5 sind.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass das Potenzial von Bosutinib in klinisch relevanten Konzentrationen für die Hemmung von Breast Cancer Resistance Protein (BCRP, systemisch), organischem Anionen-transportierendem Polypeptid (OATP)1B1, OATP1B3, organischem Anionentransporter (OAT)1, OAT3, organischem Kationentransporter (OCT)2 zwar gering ist, die Hemmung von BCRP im Gastrointestinaltrakt und OCT1 jedoch nicht auszuschließen ist.

Antiarrhythmika und andere Substanzen, die eine QT-Verlängerung bewirken können

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Bosutinib bei Patienten, bei denen eine QT-Verlängerung vorliegt oder sich entwickeln könnte, einschließlich der Patienten, die Antiarrhythmika wie z. B. Amiodaron, Disopyramid, Procainamid, Chinidin und Sotalol oder andere Arzneimittel einnehmen, die zu einer QT-Verlängerung führen können (z. B. Chloroquin, Halofantrin, Clarithromycin, Domperidon, Haloperidol, Methadon und Moxifloxacin) (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, eine zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden und es zu vermeiden, während der Behandlung mit Bosutinib schwanger zu werden. Darüber hinaus sollte die Patientin darauf hingewiesen werden, dass Erbrechen und Diarrhö die vollständige Resorption oraler Kontrazeptiva verhindern und damit deren Wirksamkeit vermindern können.

Schwangerschaft

Es liegen begrenzte Daten für die Verwendung von Bosutinib bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Wird Bosutinib während der Schwangerschaft angewendet oder wird die Patientin während der Behandlung mit Bosutinib schwanger, sollte sie über mögliche Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Bosutinib und seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Eine an Ratten durchgeführte Studie mit [¹⁴C] radioaktiv markiertem Bosutinib wies eine von Bosutinib abgeleitete Radioaktivität in der Muttermilch nach (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein potenzielles Risiko für das zu stillende Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden.

Fertilität

Auf Grundlage nichtklinischer Erkenntnisse wird davon ausgegangen, dass Bosutinib die Fortpflanzungsfunktion und die Fertilität beim Menschen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Männer, die mit Bosutinib behandelt werden, sollten sich vor der Behandlung über eine Spermakonservierung beraten lassen, da durch die Therapie mit Bosutinib die Möglichkeit einer verminderten Fruchtbarkeit besteht.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bosutinib hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten, bei denen unter Bosutinib Schwindelgefühl, Fatigue, Beeinträchtigung des Sehvermögens oder andere Nebenwirkungen auftreten, die mit einer möglichen Beeinträchtigung der Verkehrstüchtigkeit und der sicheren Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen verbunden sein könnten, sollten diese Tätigkeiten jedoch so lange unterlassen, wie die Nebenwirkungen andauern.

Überdosierung

Die Erfahrungen zur Überdosierung von Bosutinib in klinischen Studien sind auf Einzelfälle beschränkt. Bei einer Überdosierung mit Bosutinib sollten die Patienten beobachtet werden und es sollte eine entsprechende unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Informationen wurden Annex IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) der Produktinformation (EPAR – Product Information) von Bosutinib entnommen.

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten Risiko-Management-Plan (RMP) beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Im RMP sind die folgenden, in Tabelle 3-27 geschilderten Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [2].

Tabelle 3-27: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
Hepatotoxizität	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.
Gastrointestinale Toxizitäten (Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen)	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Stevens-Johnson-Syndrom/ Toxische epidermale Nekrolyse	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.3, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Entnahme von Blutproben in der japanischen klinischen Studie B1871048 zur genetischen Testung aller Patienten zur späteren Untersuchung, wenn eine schwere Hautreaktion auftritt. Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.
Verlängerung des QT-Intervalls	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8, 5.1 und 5.3. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Nierenfunktionsstörung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4, 4.8 und 5.2. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2, 3 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Die Nierenfunktion wird weiterhin in den klinischen Studien AV001, B1871039 und B1871041 überwacht werden, durch die Messung von Serumkreatinin, was die Berechnung der eGFR mittels Cockcroft-Gault-Formel ermöglicht. Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.
Wichtige potenzielle Risiken		
Kardiale Toxizität (mit Ausnahme einer Verlängerung des QT-Intervalls)	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 4.8. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Ein sekundäres Studienziel der klinischen Studie B1871039 ist die umfassende Evaluierung des Sicherheitsprofils von Bosutinib. Die klinische Studie B1871040 wird außerdem die Erhebung zusätzlicher Langzeit-Sicherheitsinformationen in der Zielpopulation ermöglichen.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Fehlende Informationen		
Anwendung bei pädiatrischen Patienten	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 5.2. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Die klinische Studie ITCC-054/AAML1621 wird durchgeführt, um die empfohlene Dosis von Bosutinib zur oralen Einnahme einmal täglich bei pädiatrischen Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie zu bestimmen, die mindestens eine vorangegangene Tyrosinkinase-inhibitor-Therapie (resistent oder intolerant) erhalten haben, und um vorläufig die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der ausgewählten Dosis von Bosutinib abzuschätzen und die Pharmakokinetik in dieser Patientenpopulation zu untersuchen.
Sicherheit bei Patienten mit Herzfunktionsstörung	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Diese fehlende Information wird durch Review des klinischen Verlaufs der Patienten in den klinischen Studien B1871039 und B1871040 untersucht, welche nach einem signifikanten kardialen Ereignis erneut Bosutinib erhalten haben.

Sicherheitsbedenken	Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Sicherheit bei Patienten mit kürzlich aufgetretenen oder bestehenden klinisch signifikanten Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.2 und 4.4. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2 und 4. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Diese fehlende Information wird durch Review des klinischen Verlaufs der Patienten in den klinischen Studien B1871039 und B1871040 untersucht, welche nach einem signifikanten gastrointestinalen Ereignis erneut Bosutinib erhalten haben.
Schwangerschaft	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 4.6. Siehe Gebrauchsinformation Abschnitt 2. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Keine
Karzinogenität	<u>Routinemaßnahmen zur Risikominimierung</u> Siehe Fachinformation Abschnitt 5.3. <u>Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung</u> Keine	<u>Routine Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Erfassung und Meldung von Nebenwirkungen und Signalerkennung <u>Zusätzliche Pharmakovigilanz-Aktivitäten</u> Eine sechsmonatige Karzinogenitätsstudie mit transgenen rasH2-Mäusen ist geplant, um die potenzielle Tumorgenität von Bosutinib zu untersuchen.
eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (Estimated Glomerular Filtration Rate).		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung, die über die bereits genannten Anforderungen hinausgehen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Produktinformation (EPAR – Product Information) und dem aktuellen RMP von Bosutinib entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pfizer Ltd. Produktinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: Mai 2018. 2018.
2. Pfizer Inc. Bosulif (Bosutinib) EU Risk Management Plan, Version 4.1. Date of final sign off: 14 December 2017. 2017.