

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Bosutinib (Bosulif<sup>®</sup>)*

PFIZER PHARMA GmbH  
als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers  
Pfizer Europe MA EEIG

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 29.08.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	21
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	25
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	28

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9: Kriterien die gegen eine Therapie mit Imatinib, Dasatinib und/ oder Nilotinib sprechen (Abgrenzung der Zielpopulation).....	22
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	25
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	25
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-17: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie.....	29

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abl	Abelson Murine Viral Oncogene Homolog
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Bcr	Breakpoint Cluster Region
BK	Blastenkrise
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CHR	Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CP	Chronische Phase
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom-P-450
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens
FACT-Leu	Functional Assessment of Cancer Therapy - Leukemia
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
KI	Konfidenzintervall
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
ODD	Orphan Drug Designation
OHR	Hämatologisches Gesamtansprechen (Overall Hematologic Response)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
Ph <sup>+</sup>	Philadelphia-Chromosom-positiv

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Ph <sup>+</sup> CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure)
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. 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.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	PFIZER PHARMA GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Europe MA EEIG
<b>Anschrift:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Friedhelm Leverkus
<b>Position:</b>	Director Health Technology Assessment & Outcomes Research, PFIZER PHARMA GmbH
<b>Adresse:</b>	Linkstraße 10 10785 Berlin Deutschland
<b>Telefon:</b>	+49 (0) 30 55 00 55 - 52 35 7
<b>Fax:</b>	+49 (0) 30 55 00 54 - 52 45 9
<b>E-Mail:</b>	Friedhelm.Leverkus@pfizer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	<b>Pfizer Europe MA EEIG</b>
<b>Anschrift:</b>	<b>Boulevard de la Plaine 17 1050 Brüssel Belgien</b>

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Bosutinib</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Bosulif®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01XE14</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Bosutinib ist ein zielgerichteter Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der die Aktivität der Breakpoint Cluster Region (Bcr)-Abelson Murine Viral Oncogene Homolog (Abl)-Kinase hemmt, die zur Entwicklung der Philadelphia-Chromosom-positiven (Ph<sup>+</sup>) chronischen myeloischen Leukämie (CML) führt. Die inhibitorische Wirkung beruht auf der Bindung an die Adenosintriphosphat-bindende Tasche in der Kinasedomäne der Bcr-Abl-Tyrosinkinase. Zusätzlich hemmt Bosutinib einige Tyrosinkinasen der Sarkom (SRC, Sarcoma)-Familie, deren Aktivität möglicherweise die prokarzinogene Wirkung anderer Moleküle in aberranten Zellen verstärken kann.

Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst die Behandlung von Erwachsenen mit Ph<sup>+</sup> CML in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phasen (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Neben Bosutinib ist im Anwendungsgebiet zusätzlich der gegen die Bcr-Abl-Tyrosinkinase gerichtete TKI Ponatinib zugelassen.

Weitere Therapiemöglichkeiten im Anwendungsgebiet werden von deutschen und europäischen Leitlinien nur dann empfohlen, wenn alle TKI-Therapien ausgeschöpft wurden. Sie umfassen die immunmodulatorischen, unspezifisch wirksamen Substanzen Interferon alfa, Hydroxycarbamid und auch Chemotherapeutika, die zur Remissionsinduktion in der AP und BK eingesetzt werden können. Darüber hinaus ist die allogene hämatopoetische

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Stammzelltransplantation (alloHSZT) das einzige potenziell kurative Verfahren, welches jedoch aufgrund der Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten ist.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Ph <sup>+</sup> 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.	27. März 2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph <sup>+</sup> CML) in der chronischen Phase (CP).	23. April 2018
CP: Chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positiv chronische myeloische Leukämie	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Für Patienten in der CP:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die für Ponatinib infrage kommen: Ponatinib</li> <li>○ Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen: Interferon alfa</li> </ul> </li> <li>– Für Patienten in der AP und in der BK: Ponatinib</li> </ul>
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>		

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Am 22. Juni 2018 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) statt (Beratungsanforderung 2018-B-060). Der G-BA stellte fest, dass für erwachsene Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, folgende Therapien die zVT im Anwendungsgebiet darstellen:

- Für Patienten in der CP
  - Patienten, die für Ponatinib infrage kommen: Ponatinib
  - Patienten, die nicht für Ponatinib infrage kommen: Interferon alfa

- Für Patienten in der AP und in der BK: Ponatinib

Die PFIZER PHARMA GmbH folgt der Festlegung des G-BA.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Bosutinib im Anwendungsgebiet erfolgt anhand der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200-WW (B1871006; im Folgenden 3160A4-200). Die Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt für die Zulassungspopulation vom 2. Oktober 2015.

Folgende patientenrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

### **Mortalität**

#### ***Gesamtüberleben (OS, Overall Survival)***

Bei Studienende war nach über 6 Jahren Studienlaufzeit die Hälfte der Patienten der Zulassungspopulation verstorben. Die mediane Überlebenszeit [95 %-Konfidenzintervall (KI)] wird auf 47,2 [41,6; 60,8] Monate geschätzt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit liegt nach 2 Jahren bei über 90 %, nach 5 Jahren beträgt die Überlebenswahrscheinlichkeit noch 36,8 %.

### **Morbidität**

#### ***Ansprechen auf die Therapie***

##### *Molekulares Ansprechen (gutes molekulares Ansprechen [MMR, Major Molecular Response])*

Ein MMR wurde von 11 Patienten der Zulassungspopulation (16,9 %) erreicht. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des MMR [95 %-KI] wird auf 168,9 [49,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein MMR erreichten, betrug dessen Dauer im Median 212,9 Wochen.

##### *Zytogenetisches Ansprechen (gutes zytogenetisches Ansprechen [MCyR, Major Cytogenetic Response] und komplettes zytogenetisches Ansprechen [CCyR, Complete Cytogenetic Response])*

Insgesamt erreichten 27 Patienten der Zulassungspopulation (40,9 %) ein MCyR und 22 Patienten (33,3 %) ein CCyR. Die mediane Zeit bis zum Erreichen des CCyR [95 %-KI]

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

wird auf 72,0 [24,1; NE] Wochen geschätzt. Bei Patienten, die ein CCyR erreichten, betrug die mediane Dauer des CCyR 36,0 Wochen.

*Hämatologisches Ansprechen (komplettes hämatologisches Ansprechen [CHR, Complete Hematologic Response] und hämatologisches Gesamtansprechen [OHR, Overall Hematologic Response])*

Ein CHR wurde von 34 Patienten der Zulassungspopulation (48,6 %) erreicht. Ein Patient erreichte ein OHR.

*Progressionsfreies Überleben (PFS, Progression-free Survival)*

Insgesamt 26 Patienten der Zulassungspopulation (35,6 %) zeigten einen Progress oder verstarben. Das mediane PFS [95 %-KI] wird auf 54,6 [15,0; NE] Monate geschätzt. Nach 48 Wochen war die Wahrscheinlichkeit, ohne Ereignis zu bleiben, bei über 50 %.

*Zeit bis zum Therapieversagen (TTF, Time to Treatment Failure)*

Bei allen Patienten der Zulassungspopulation trat im Laufe der Studie ein Therapieversagen (Tod, Progress oder Therapieabbruch) auf. Die mediane TTF [95 %-KI] wird auf 7,1 [3,9; 15,0] Monate geschätzt.

*Zeit bis zum Übergang in eine fortgeschrittene Krankheitsphase (Transformation in die AP/ BK)*

Lediglich 2 Patienten der Zulassungspopulation (3,8 %) erfuhren eine Transformation in die AP/ BK. Die mediane Ereigniszeit wurde demzufolge nicht erreicht.

*Gesundheitszustand gemäß der visuellen Analogskala des European-Quality-of-Life-5-Dimensions-Fragebogens (EQ-5D VAS)*

Zu Baseline betrug der mediane Wert der EQ-5D VAS 70. Im weiteren Verlauf sind zunächst positive Veränderungen zu beobachten, nach längerer Beobachtungszeit und bei geringem Anteil an Patienten unter Beobachtung sind jedoch auch negative Abweichungen vom Wert zu Baseline zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen.

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

*Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß des Functional-Assessment-of-Cancer-Therapy-Leukemia-Fragebogens (FACT-Leu)*

Zu Baseline betrug der mediane Wert des FACT-Leu 127,47. Im weiteren Verlauf sind im Wesentlichen positive Veränderungen zu beobachten. Aufgrund des einarmigen, offenen Designs der Studie und der Rücklaufquoten von meist unter 70 % lassen sich die Veränderungen jedoch nicht abschließend beurteilen.

## **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

### ***Gesamtrate der schwerwiegenden UE (SUE), UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad $\geq 3$ (schwere UE) und zum Therapieabbruch führenden UE***

Im Laufe der Behandlungsdauer (Median 31 Wochen, Mittelwert 87 Wochen) zuzüglich 4 Wochen Nachbeobachtungszeit trat bei 54,8 % der Patienten mindestens ein SUE auf. Schwere UE traten bei 82,2 % der Patienten auf. Weiter führten bei 27,4 % der Patienten UE zum Therapieabbruch.

### ***„Häufige“ SUE auf Systemorganklassen (SOC, System Organ Class)-Ebene mit Inzidenz $\geq 5$ %***

Es traten am häufigsten SUE der SOC „Herzerkrankungen“ auf; dies war bei 20,6 % der Patienten der Fall. SUE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ sowie „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ traten bei 17,8 % der Patienten auf. Weitere häufigere SUE (Inzidenz von mehr als 5 %) auf SOC-Ebene waren „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ sowie „Erkrankungen des Nervensystems“.

### ***„Häufige“ schwere UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5$ %***

Es traten am häufigsten schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ auf; dies war bei 46,6 % der Patienten der Fall. Schwere UE aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ traten bei 23,3 % der Patienten auf; „Herzerkrankungen“ traten bei 21,9 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 5 % Inzidenz hinsichtlich schwerer UE waren „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Untersuchungen“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

### ***„Häufige“ zum Therapieabbruch führende UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 5$ %***

Bei mehr als 5 % der Patienten führten UE aus den SOC „Herzerkrankungen“ und „Untersuchungen“ zum Therapieabbruch.

### ***„Häufige“ UE auf SOC-Ebene mit Inzidenz $\geq 20$ %***

Am häufigsten traten UE jeglichen Grades der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ auf (90,4 %). UE aus den SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“, „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“, „Erkrankungen der Atemwege, des

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Brustraums und Mediastinums“ sowie „Untersuchungen“ traten bei mehr als 50 % der Patienten auf. Weitere SOC mit mehr als 20 % Inzidenz hinsichtlich jeglichen UE waren „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“, „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“, „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“, „Erkrankungen des Nervensystems“, „Herzerkrankungen“, „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“, „Augenerkrankungen“, „Psychiatrische Erkrankungen“, „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie „Gefäßerkrankungen“.

**UE in der Gesamtschau**

Zusammenfassend zeigte sich ein mit dem bereits bekannten Sicherheitsprofil von Bosutinib übereinstimmendes Ergebnis. Charakteristisch für Bosutinib sind vor allem gastrointestinale Ereignisse (z. B. Diarrhö aus der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“), oder erhöhte Leberwerte (aus der SOC „Untersuchungen“). Diese Ereignisse sind meist transient und können durch vorübergehende Dosisreduktion, Therapieunterbrechung und/ oder die Verabreichung entsprechender Begleitmedikation gut kontrolliert werden.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; Ph <sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die Erstzulassung von Bosutinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (ODD, Orphan Drug Designation) erfolgte am 27. März 2013 anhand der einarmigen Phase-I/II-Studie 3160A4-200. Im gleichen Jahr stellte der G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung für Bosutinib einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen in diesem Anwendungsgebiet fest. Am 23. April 2018 wurde Bosutinib auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph<sup>+</sup> CML in der CP zugelassen. Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung von Bosutinib wurde die ODD von Pfizer Limited zurückgezogen. Infolgedessen wurde die PFIZER PHARMA GmbH vom G-BA aufgefordert, ein neues Dossier zur Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet einzureichen.

Die Hauptevidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert weiterhin auf der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200. Hinzu kommt eine an japanischen Patienten durchgeführte, einarmige Phase-I/II-Studie (3160A4-2203), in die allerdings lediglich 3 Patienten aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen wurden. Die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) ist der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren, und forderte nach der Erstzulassung im Jahr 2013 die Durchführung einer einarmigen Phase-IV-Studie (BYOND) um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib an einer größeren Anzahl an Patienten in der Zulassungspopulation zu untersuchen. Der finale Studienbericht der Studie BYOND wird voraussichtlich im Jahr 2022 fertiggestellt, nachdem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der Fristverlängerung der Studie BYOND zugestimmt hat.

In der Folge basiert die Evidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich auf einarmigen Studien. Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-Verfahrensordnung (VerfO) abzuleiten. Dennoch ist aus Sicht der PFIZER PHARMA GmbH eine Einordnung der Ergebnisse im Kontext zu anderen Therapieoptionen möglich, da in der Indikation CML die Kriterien zur Diagnose und Klassifizierung der Erkrankung sowie Kriterien für ein Therapieansprechen weitestgehend standardisiert sind.

Die Therapiesituation im vorliegenden Anwendungsgebiet charakterisiert sich durch eine fast vollständige Ausschöpfung zielgerichteter Therapieoptionen. Eine Therapie mit TKI sollte laut Leitlinienempfehlung anderen Therapieoptionen vorgezogen werden, da nur mittels eines Ansprechens auf die TKI-Therapie die Krankheitsprogression gestoppt, und die Ursache der CML bekämpft werden kann. Für Patienten steht hierfür neben Bosutinib nur noch der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zielgerichtete TKI Ponatinib zur Verfügung. Die Anwendung von Ponatinib kann allerdings das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie weist darauf hin, dass sowohl in der Zulassungsstudie von Ponatinib, als auch in einer vorzeitig abgebrochenen Phase-III-Studie zur Erstlinientherapie mit Ponatinib schwere arterielle Gefäßkomplikationen mit Auftreten oder hohem Risiko für Herzinfarkte, Schlaganfälle oder periphere arterielle Verschlusskrankheiten beobachtet wurden. Dies ist von Bedeutung, da ca. 41,9 % der CML-Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen, die bei der Auswahl des TKI entsprechend berücksichtigt werden müssen, und kardiovaskuläre Komorbiditäten z. T. auch gegen den Einsatz von Nilotinib und/ oder Dasatinib sprechen. Somit kommt ein gewisser Anteil der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet für eine Therapie mit Ponatinib ggf. nicht infrage.

Bosutinib kommt aus diesem Grund eine große Bedeutung für die Fortführung der TKI-Therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zu – für viele Patienten ist Bosutinib die einzige verbleibende zielgerichtete Therapieoption, die laut deutschen und europäischen Leitlinien einer alloHSZT oder einer Therapie mit unspezifisch wirksamen Substanzen (z. B. Interferon alfa, Hydroxycarbamid, Chemotherapeutika) vorzuziehen ist. Ohne eine weitere wirksame Therapie haben diese Patienten keine langfristigen Überlebenschancen, da die verfügbaren unspezifischen bzw. immunmodulierenden Therapien meist den natürlichen Krankheitsverlauf der CML nur verlangsamen. Die alloHSZT, die als einzige Behandlung einen potenziell kurativen Effekt haben kann, ist aufgrund des hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos und der Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten.

Bosutinib ist ein wirksamer und allgemein gut verträglicher TKI, dessen Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist. Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinales Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden. Gemäß der Erfahrung aus dem klinischen Alltag sind erhöhte Lipase- und Leberwerte für die Patienten i. d. R. nicht direkt spürbar, da die Schwellenwerte für die leberassoziierten Laborwerte vergleichsweise niedrig und ohne Korrelation zur Symptomatik festgelegt wurden. Die unter Bosutinib auftretende Diarrhö kann durch die prophylaktische Gabe von Antidiarrhoika in den meisten Fällen gut beherrscht werden. Die Aufklärung der Patienten über das Auftreten dieses Ereignisses, oder aber auch vorbereitende Maßnahmen ermöglichen eine deutlich verbesserte Handhabung dieser Nebenwirkung. In Hinblick auf die Schwere der Erkrankung und die äußerst limitierte Anzahl an weiteren, zielgerichteten Therapieoptionen sind diese Nebenwirkungen durchaus tolerabel.

Zusammenfassend stellt Bosutinib eine wirksame Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Nebenwirkungsprofil dar, die es Patienten im Anwendungsgebiet ermöglicht weiterhin mit einer als Goldstandard geltenden, zielgerichteten Therapiemodalität behandelt zu werden und die Krankheitsprogression zu stoppen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß den Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-VerfO abzuleiten. Im Anwendungsgebiet kann somit für Bosutinib kein Zusatznutzen belegt werden.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Bosutinib ist angezeigt zur Behandlung erwachsener Patienten mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Die Kriterien zur Abgrenzung dieser Zielpopulation, die für eine weitere Behandlung mit Dasatinib und/ oder Nilotinib nicht geeignet ist, wurden durch das CHMP im Zulassungsverfahren von Bosutinib definiert. Analog dazu wurden die Kriterien, bei denen eine weitere Behandlung mit Imatinib nicht geeignet ist, bestimmt (Tabelle 1-9).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Kriterien die gegen eine Therapie mit Imatinib, Dasatinib und/ oder Nilotinib sprechen (Abgrenzung der Zielpopulation)

TKI	Mutation	Risikofaktoren
Imatinib	Y253, E255, F359	Myelosuppression, Infektionen, Flüssigkeitsretention (inkl. Pleuraerguss, Lungenödem, Aszites, oberflächliche Ödeme), Muskel- und Skelettschmerzen, rheumatoide Arthritis, chronische Knochen- und Gelenkerkrankungen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Perikarditis
Dasatinib	E255, F317	Pleuraerguss, Anstieg des Blutdrucks, interstitielle Lungenerkrankung, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Bronchitis, pulmonale Hypertonie, pulmonale Fibrose, Lungenödem, Emphysem, Hypertonie (Grad 3 oder 4), Kardiomyopathie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Insuffizienz, ventrikuläre Dysfunktion, Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, respiratorische Erkrankung
Nilotinib	Y253, E255, F359	Koronarverschluss, Koronarstent, arterielle Verschlusskrankheit, koronare Herzkrankheit, Arteriosklerose, gestörte Glukosetoleranz, Koronarangioplastie, Koronararterien-Bypass, Hyperglykämie, Hypertriglyceridämie, Diabetes, Pankreatitis
TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Das Anwendungsgebiet der Erwachsenen mit Ph<sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die nach TKI-Vorbehandlung für Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht infrage kommen, charakterisiert sich durch die fast komplette Ausschöpfung zielgerichteter Therapien: Neben Bosutinib ist nur noch der zielgerichtete TKI Ponatinib zugelassen. Darüber hinaus besteht noch die Möglichkeit der Therapie mit immunmodulatorischen und/ oder unspezifisch wirksamen Substanzen, die jedoch dem Goldstandard der TKI-Therapie nicht gerecht werden; oder der alloHSZT, die aber aufgrund des hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos und den Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten ist. Deutsche und europäische Leitlinien empfehlen aus diesem Grund die komplette Ausschöpfung der verfügbaren TKI-Therapien.

Für Patienten im Anwendungsgebiet besteht somit weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf. Weitere zielgerichtete Wirkstoffe, die effektiv den medizinischen Bedarf erfüllen, der aufgrund des großen Resistenzspektrums bei der CML noch vorhanden ist, werden also dringend benötigt. Bosutinib ist ein wirksamer und allgemein gut verträglicher TKI, dessen Sicherheitsprofil hinreichend untersucht worden ist. Die unter Bosutinib-Behandlung häufig

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden.

Ponatinib erhöht generell das Risiko für Hautausschläge und für kardiovaskuläre Ereignisse, v. a. für arterielle Verschlüsse. Aufgrund der unter CML-Patienten weit verbreiteten kardiovaskulären Komorbiditäten kann davon ausgegangen werden, dass für gewisse Patienten im Anwendungsgebiet eine Ponatinib-Behandlung nicht infrage kommt. Bosutinib kommt somit eine große Bedeutung für die Fortführung der TKI-Therapie zu.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	531-562
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Kein Zusatznutzen belegt	-
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	56.697,11	30.106.163,51-31.863.773,81

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung;  
 Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
30.106.163,51-31.863.773,81
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Nicht zutreffend <sup>b</sup>				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Für die Population im Anwendungsgebiet kann kein Zusatznutzen belegt werden. Auf eine Darstellung weiterer Angaben wird in dieser Tabelle verzichtet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Nicht zutreffend <sup>a</sup>
a: Für die Population im Anwendungsgebiet kann kein Zusatznutzen belegt werden. Auf eine Darstellung weiterer Angaben wird in dieser Tabelle verzichtet. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	76.849,50	40.807.083,62-43.189.418,06
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	<u>12 Monate:</u> 35.129,68	<u>12 Monate:</u> 18.653.862,56-19.742.882,78
				<u>18 Monate:</u> 52.510,27	<u>18 Monate:</u> 27.882.953,37-29.510.771,74
A	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Interferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Ph <sup>+</sup> CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	32.742,99-40.927,03	17.386.527,17-23.000.991,58

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph<sup>+</sup> CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg/Tag; es soll zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Behandlung mit Bosutinib wurde in klinischen Studien bis zum Krankheitsprogress oder bis zur Unverträglichkeit gegenüber der Therapie fortgesetzt.

In der Phase-I/II-Studie mit CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung war eine Dosissteigerung von 500 mg auf 600 mg/Tag zulässig, wenn nach 8 Wochen kein CHR oder nach 12 Wochen kein CCyR zu beobachten war und wenn keine Nebenwirkungen dritten Grades oder höher auftraten, die möglicherweise in Verbindung mit Bosutinib standen. Dosen > 600 mg/Tag wurden nicht untersucht und sollten daher nicht gegeben werden.

Bei Auftreten einer klinisch signifikanten mäßigen oder schweren nicht hämatologischen Toxizität sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Nachdem die Toxizität abgeklungen ist, kann die Therapie mit einer um 100 mg reduzierten Dosis einmal täglich fortgeführt werden. Wenn klinisch angemessen, sollte erwogen werden, die Dosis wieder auf die einmal tägliche Dosis vor der Dosisreduktion zu erhöhen. Es wurden Dosen < 300 mg/Tag bei Patienten angewendet; die Wirksamkeit dieser Dosierung ist nicht erwiesen. Bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen um > 5 x des oberen Normalwerts (ULN, Upper Limit of Normal) sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden, bis sie auf  $\leq 2,5$  x ULN zurückgegangen sind. Wenn gleichzeitig mit der Erhöhung der Transaminasen auf  $\geq 3$  x ULN die Bilirubinwerte auf > 2 x ULN und der alkalische Phosphatase-Wert um < 2 x ULN erhöht ist, sollte die Behandlung abgebrochen werden.

Bei einer Diarrhö mit CTCAE-Grad 3-4 sollte die Behandlung mit Bosutinib unterbrochen und kann bei einer Besserung auf Schweregrad  $\leq 1$  mit einer Dosis von 400 mg einmal täglich fortgeführt werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Tabelle 1-17: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

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

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

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

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

Die Behandlung mit Bosutinib während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter, die keine Empfängnisverhütung anwenden, wird nicht empfohlen. Das

Stillen soll während der Behandlung mit Bosutinib unterbrochen werden. Für die Anwendung bei Kindern im Alter von unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.