

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif[®])

PFIZER PHARMA GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Europe MA EEIG

Modul 3A

Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie in der chronischen Phase, akzelerierten Phase und Blastenkrise, die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden

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

Stand: 29.08.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	44
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	45
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	50
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	50
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	55
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	61
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	63
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	72
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	78
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	80
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	80
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	91
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	97
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	97
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Diagnostische Verfahren bei Verdacht auf CML	15
Tabelle 3-2: ELN- und WHO-Kriterien zur Charakterisierung von CML-Phasen	17
Tabelle 3-3: Prognostische Faktoren und Risikogruppen nach Sokal-, Euro/ Hasford- und EUTOS-Score.....	20
Tabelle 3-4: Definition des hämatologischen, zytogenetischen und molekularen Ansprechens	21
Tabelle 3-5: Kriterien und Meilensteine des Ansprechens auf die TKI-Therapie	22
Tabelle 3-6: <i>In-vitro</i> -Sensitivität von 24 Bcr-Abl-Mutationen auf Bosutinib, Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib.....	24
Tabelle 3-7: Kriterien die gegen eine Therapie mit Imatinib, Dasatinib und/ oder Nilotinib sprechen (Abgrenzung der Zielpopulation).....	26
Tabelle 3-8: Spezifisches Profil nicht hämatologischer UE von TKI.....	29
Tabelle 3-9: Inzidenz der CML (ICD-10 C92.1) in Deutschland (alle Altersgruppen).....	32
Tabelle 3-10: Inzidenz (altersstandardisierte Rate) pro 100.000 Einwohner in Deutschland für die CML.....	33
Tabelle 3-11: Prognostizierte Entwicklung der CML-Inzidenz.....	34
Tabelle 3-12: Prognostizierte Entwicklung der CML-Prävalenz	35
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-14: Schritt 1: Anzahl der Patienten mit CML	37
Tabelle 3-15: Schritt 2: Anzahl der Patienten mit Ph ⁺ CML	38
Tabelle 3-16: Verteilung der CML-Fälle auf die CP, AP und BK.....	38
Tabelle 3-17: Schritt 3: Anzahl der Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK.....	38
Tabelle 3-18: Raten für den Übergang von Patienten mit Ph ⁺ CML von einer früheren in eine spätere Therapielinie in Abhängigkeit der Krankheitsphase	39
Tabelle 3-19: Schritt 4: Anzahl der Patienten in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie in der CP, AP und BK	40
Tabelle 3-20: Anteil der Zulassungspopulation in den Populationen der Studie 3160A4-200.....	41
Tabelle 3-21: Schritt 5: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-22: Schritt 6: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind	42
Tabelle 3-23: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	43
Tabelle 3-24: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51

Tabelle 3-25: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-26: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	56
Tabelle 3-27: Angaben zu durchschnittlicher Körpergröße, –gewicht und –oberfläche getrennt nach Geschlecht und gemittelt für beide Geschlechter	58
Tabelle 3-28: Darstellung des Verbrauchs für die Therapie mit Interferon alfa-2a unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs	60
Tabelle 3-29: Darstellung des Verbrauchs für die Therapie mit Interferon alfa-2b unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs	61
Tabelle 3-30: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	62
Tabelle 3-31: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	64
Tabelle 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	68
Tabelle 3-33: Gebührenordnungspositionen für die augenärztliche Untersuchung	69
Tabelle 3-34: Gebührenordnungspositionen für den Leberfunktionstest.....	70
Tabelle 3-35: 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)	71
Tabelle 3-36: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	73
Tabelle 3-37: Berechnung der GKV-Arzneimittelkosten pro Patient	75
Tabelle 3-38: Geschätzte Marktanteile der TKI in der CML-Behandlung (alle Therapielinien)	77
Tabelle 3-39: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie.....	81
Tabelle 3-40: Beschreibung der Maßnahmen zur Risikominimierung des Risiko-Management-Plans	92

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Schematische Darstellung der Translokation t(9;22)(q34;q11)	14
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung molekularer Zielstrukturen und relativer Aktivität gegenüber der Bcr-Abl-Tyrosinkinase von TKI der ersten, zweiten und dritten Generation.	28
Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsraten pro 100.000 Einwohner in Deutschland für das Jahr 2014 nach Geschlecht für die CML (C92.1)	32

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
2L	Zweitlinie
3L	Drittlinie
4L	Viertlinie
Abl, ABL, <i>ABL</i>	Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog (Protein, Proteinfamilie, <i>Gen</i>)
alloHSZT	Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANZ	Absolute Neutrophilenzahl
AP	Akzelerierte Phase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
Bcr, <i>BCR</i>	Breakpoint Cluster Region (Protein, <i>Gen</i>)
BK	Blastenkrise
CBA	Klassische Chromosomenanalyse (Chromosome Banding Analysis)
CCA	Klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities)
CCA/Ph ⁺	Klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities) in Ph ⁺ Zellen
CCA/Ph ⁻	Klonale Chromosomenanomalien (Clonal Chromosome Abnormalities) in Ph ⁻ Zellen
CCyR	Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
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)

Abkürzung	Bedeutung
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
ELTS	EUTOS Long Term Survival
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
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)
IC ₅₀	Halbmaximale inhibitorische Konzentration
ICD	Internationale Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases)
IE	Internationale Einheit
IS	Internationale Skala
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
MCyR	Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response)
mCyR	Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response)
minCyR	Minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response)
Mio	Million
MMR (MR ³)	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
MR	Molekulares Ansprechen (Molecular Response)

Abkürzung	Bedeutung
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 %
MR ⁵	Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response) mit <i>BCR-ABL</i> -Transkripten < 0,001 %
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure (Messenger Ribonucleic Acid)
n. a.	Nicht anwendbar
n. v.	Nicht verfügbar
OATP	Anionen-transportierendes Polypeptid (Organic Anion Transporting Polypeptide)
ODD	Orphan Drug Designation
OCT	Organischer Kationentransporter (Organic Cation Transporter)
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PDGFR	Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival)
P-gp	P-Glykoprotein
Ph	Philadelphia
Ph ⁺	Philadelphia-Chromosom-positiv
Ph ⁻	Philadelphia-Chromosom-negativ
Ph ⁺ CML	Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie
PPI	Protonenpumpenhemmer (Proton Pump Inhibitor)
q	Langer Chromosomenarm
QT/ QTc	QT-Intervall/ Korrigiertes QT-Intervall (Corrected QT-Interval)
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risiko-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
Src, SRC	Sarkom (Sarcoma; Protein, Proteinfamilie)
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis

Abkürzung	Bedeutung
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 Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für dieses Anwendungsgebiet ist

- 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.

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 22. Juni 2018 fand ein Beratungsgespräch beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur zVT statt (Beratungsanforderung 2018-B-060). Dabei benannte der G-BA die unter Abschnitt 3.1.1 aufgeführte zVT [2].

Dieser Auffassung 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 Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2018. 2018.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (vorläufige Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-060. 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]. Eine CML kann in jedem Lebensalter auftreten, wobei das mediane Alter bei Erstdiagnose 57-60 Jahre beträgt [5]. 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 (*ABL*) 1-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].

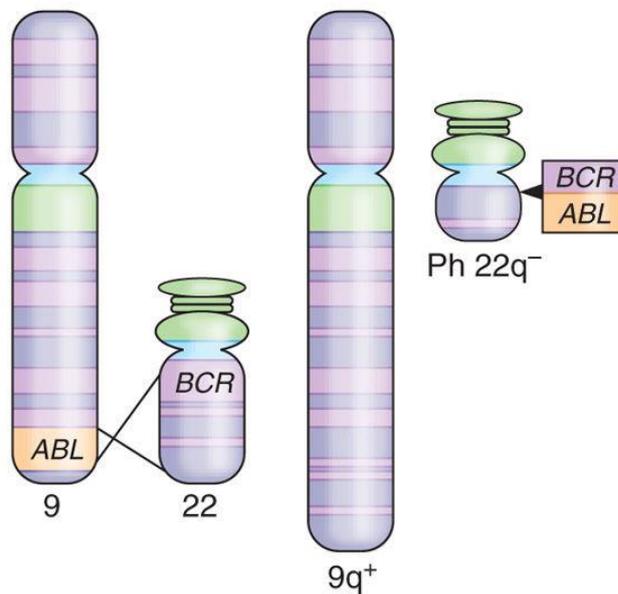


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Translokation $t(9;22)(q34;q11)$

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 nicht regulierbare, 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, 6]. 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 CP, AP und 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 oder Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung, bzw. über den Nachweis von *BCR-ABL*-Transkripten mittels Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion. Das 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 Symptome
Körperliche Untersuchung	Begutachtung von Milz- und Lebergröße
Blutbild	Leukozyten mit Differenzialblutbild, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit
Peripheres Blut	Multiplex-PCR auf <i>BCR-ABL</i> -Transkripte ^a als Ausgangspunkt der Therapieverlaufskontrollen
Knochenmarkspirat	Untersuchung auf zytologischer Ebene (Anteil und Verteilung von Blasten und Basophilen, Megakaryozytenmorphologie, kontinuierliche Linkerschiebung) und auf zytogenetischer Ebene (Metaphasen-Analyse über CBA oder FISH)
Knochenmarkbiopsie	Untersuchung auf Fibrose, Blastenzahl und Blastenverteilung
<p>Quelle: Modifiziert nach [1] a: Die Bestätigung der Diagnose wird über den Nachweis von <i>BCR-ABL</i>-Transkripten, des Philadelphia-Chromosoms (oder beidem) in peripheren Blutzellen oder Knochenmarkszellen erreicht [11]. <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 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 zur Kontrolle sehr hoher Leukozytenzahlen empfohlen, bis nach Diagnosestellung mit der spezifischen TKI-Therapie begonnen werden kann [1, 11]. Die Leitlinie des ELN schlägt eine Monotherapie mit Interferon alfa nur dann vor, wenn eine TKI-Therapie nicht indiziert ist, und weist darauf hin, dass Kombinationstherapien mit TKI und Interferon alfa sich derzeit noch in der Forschungsphase befinden [13].

Allogene hämatopoetische Stammzelltransplantation

Die alloHSZT war und ist bisher die einzige potenziell kurative Therapie der CML mit einer 10-Jahres-Überlebensrate von 10–70 % (abhängig vom Krankheitsstadium und Transplantationskonstellation) [18]. Aufgrund des therapiebezogenen hohen Mortalitäts- und Morbiditätsrisikos und den Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern ist die alloHSZT nur einer Minderheit der Patienten vorbehalten und sollte erst nach Ausschöpfen anderer Therapieoptionen, insbesondere der TKI, in Betracht gezogen werden [1, 11, 13, 19]. Dies spiegelt sich im deutschen Versorgungsalltag wieder: dem Deutschen Register für Stammzelltransplantationen zufolge wurden im Jahr 2016 nur 34 (1,2 %) aller leukämieassoziierten Stammzelltransplantationen (Ersttransplantationen) an CML-Patienten durchgeführt, die sich nicht in der Erstlinienbehandlung der CP befanden, sprich, die sich mindestens in der CP-Zweitlinie oder aber in der AP oder BK befanden [20]. Den Leitlinien zufolge sollten Patienten in der CP eine alloHSZT erst nach Versagen von mindestens 2 TKI-Therapien in Erwägung ziehen. Wenn allerdings in der CP kein TKI aufgrund von Intoleranz oder Resistenz mehr infrage kommt, ist in jedem Fall die Option der alloHSZT bei geeigneten Patienten zu erwägen. Patienten, deren Erkrankung in die AP fortschreitet, können nach individueller Abwägung der Risikofaktoren mit alternativen TKI therapiert werden. Patienten in der BK sollten eine TKI-Behandlung als Brückentherapie zur alloHSZT nutzen [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) [21, 22].

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 einzelnes 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) [23]

Für die Erstlinienbehandlung der Ph⁺ CML in der CP sind in Deutschland der Erstgenerations-TKI Imatinib und die Zweitgenerations-TKI Nilotinib, Dasatinib und Bosutinib zugelassen [24-27]. Außerdem besteht für Ponatinib, einem TKI der dritten Generation, eine Zulassung für Patienten die behandlungsresistent gegenüber Dasatinib bzw. Nilotinib sind, die Dasatinib oder Nilotinib nicht vertragen und bei denen eine anschließende Behandlung mit Imatinib klinisch nicht geeignet ist, oder bei denen eine T315I-Mutation vorliegt [28]. Die T315I-Mutation vermittelt eine Resistenz gegenüber allen TKI der ersten und zweiten Generation [28, 29].

Alle 5 TKI werden auch in der Zweit- und Drittlinie in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, Resistenzentwicklung oder Intoleranz gegenüber dem TKI der Erst-, bzw. Zweitlinie eingesetzt [11, 13]. Auch in der AP/ BK sollten die Patienten in Abhängigkeit von den bereits erfolgten Therapien vorerst nur mit TKI weitertherapiert werden, mit dem Ziel, die Progression zu stoppen und den Patienten wieder in die CP zu bringen. Patienten, bei denen keine hinreichende Remission erzielt werden kann, können bei Eignung und Verfügbarkeit eines Spenders eine alloHSZT in Erwägung ziehen. In der BK sollte die TKI-Therapie fortgeführt werden, bis ein passender Spender für die alloHSZT gefunden wird. Die TKI-Therapie agiert in diesem Fall als „Brücke“ zur alloHSZT [1, 11, 13].

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 3 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 3 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]. Zusätzlich zu den 3 erwähnten Prognose-Scores wurde

unter Berücksichtigung des CML-spezifischen Überlebens der EUTOS Long Term Survival (ELTS)-Score etabliert, dessen bevorzugte Anwendung heute empfohlen wird. Der ELTS-Score definiert als einziger der für Erwachsene etablierten Scores auch bei Minderjährigen eine Kohorte mit statistisch signifikant niedrigerem progressionsfreiem Überleben (PFS, Progression-free Survival) [1].

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

Prognose-Score	Prognostische Faktoren	Risiko gemäß erzielter Punktzahl	Endpunkt
Sokal	<ul style="list-style-type: none"> – Alter – Milzgröße^b – Anteil an Thrombozyten und Blasten^c 	Niedrig: < 0,8 Intermediär: 0,8-1,2 Hoch: > 1,2	Überleben
Euro/ Hasford	<ul style="list-style-type: none"> – Alter – Milzgröße^b – Anteil an Thrombozyten, Blasten, Eosinophilen und Basophilen^c 	Niedrig: ≤ 780 Intermediär: 781-1.480 Hoch: > 1.480	Überleben
EUTOS	<ul style="list-style-type: none"> – Milzgröße^b – Anteil an Basophilen^c 	Niedrig: ≤ 87 Hoch: > 87	CCyR nach 18 Monaten TKI-Behandlung
ELTS	<ul style="list-style-type: none"> – Alter – Milzgröße^b – Anteil an Thrombozyten und Blasten^c 	Niedrig: ≤ 1,5680 Intermediär: 1,5680-2,2185 Hoch: > 2,2187	Überleben

Quelle: Modifiziert nach [1, 13]
 a: Die erzielte Punktzahl 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.
 b: Angabe in cm unter dem Rippenbogen.
 c: Prozentangabe im peripheren Blut.
 CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); ELTS: EUTOS Long Term Survival; EUTOS: European Treatment and Outcome Study; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Neben den Prognose-Scores gelten auch verschiedene Formen des Ansprechens auf die TKI-Therapie als wichtige prognostische Faktoren für das PFS und das Gesamtüberleben von CML-Patienten [1, 11, 13]. Hierbei wird zwischen dem Ansprechen auf hämatologischer, zytogenetischer und molekularer Ebene (jeweils HR [Hematologic Response], 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 < 10.000/µl – Basophile < 5 % – Keine Myelozyten, Promyelozyten oder Myeloblasten im Differenzialblutbild – Thrombozyten < 450.000/µl – Milz nicht tastbar
Zytogenetisches Ansprechen (CyR)	Gut	Komplett	MCyR	CCyR	Keine Ph ⁺ Metaphasen ^a
		Partiell		PCyR	1-35 % Ph ⁺ Metaphasen ^a
	Gering		mCyR		36-65 % Ph ⁺ Metaphasen ^a
	Minimal		minCyR		66-95 % Ph ⁺ Metaphasen ^a
	Kein		Kein CyR		> 95 % Ph ⁺ Metaphasen ^a
Molekulares Ansprechen (MR)	Gut		MMR (MR ³)		<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^b < 0,1 % ^c
	Tief			MR ⁴	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^b < 0,01 % ^c
				MR ^{4,5}	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^b < 0,0032 % ^c
				MR ⁵	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte (IS) ^b < 0,001 % ^c
<p>Quelle: Modifiziert nach [1]</p> <p>a: Es sollten mindestens 20 Metaphasen analysiert werden.</p> <p>b: Für eine standardisierte Messung des molekularen Ansprechens wird die Bestimmung eines Konversionsfaktors für jedes Labor empfohlen, um die Ergebnisse nach der internationalen Skala (IS) auszudrücken und somit national und international vergleichen zu können.</p> <p>c: Quotient von <i>BCR-ABL</i> zum Kontrollgen nach der IS.</p> <p><i>ABL</i>: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>BCR</i>: Breakpoint Cluster Region; CHR: Komplettes hämatologisches Ansprechen (Complete Hematologic Response); CCyR: Komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response); CyR: Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response); HR: Hämatologisches Ansprechen (Hematologic Response); IS: Internationale Skala; mCyR: Geringes zytogenetisches Ansprechen (Minor Cytogenetic Response); MCyR: Gutes zytogenetisches Ansprechen (Major Cytogenetic Response); minCyR: Minimales zytogenetisches Ansprechen (Minimal Cytogenetic Response); MR: Molekulares Ansprechen (Molecular Response); MR⁴/ MR^{4,5}/ MR⁵: Tiefes molekulares Ansprechen (Deep Molecular Response); MMR (MR³): Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); PCyR: Partiell zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response); Ph⁺: 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

Zeitpunkt	Ansprechen auf TKI-Therapie		
	Optimal	Warnung	Unzureichend
Erstlinie			
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
Zweitlinie nach Versagen von Imatinib			
Baseline	Keine Kriterien	Kein CHR, oder Verlust des CHR unter Imatinib-Therapie, oder kein CyR auf Erstlinien-TKI, oder hohes Risiko ^a	Keine Kriterien
3 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen < 65 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen ≤ 65-95 %	Kein CHR und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 95 % oder neue Mutationen
6 Monate	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte ≤ 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen < 35 %	Ph ⁺ Metaphasen 35-65 %	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte > 10 % und/ oder Ph ⁺ Metaphasen > 65 % und/ oder neue Mutationen
12 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 % und/ oder neue Mutationen

Zeitpunkt	Ansprechen auf TKI-Therapie		
	Optimal	Warnung	Unzureichend
Jeder Zeitpunkt	<i>BCR-ABL</i> -Transkripte $\leq 0,1$ %	CCA/Ph ⁻ (-7 oder 7q ⁻) ^b oder <i>BCR-ABL</i> -Transkripte $> 0,1$ %	Verlust des CHR oder Verlust des CCyR/ PCyR oder neue Mutationen oder Verlust des MMR oder CCA/Ph ⁺
Quelle: [13] a: Risiko gemäß Sokal-, Euro/ Hasford- oder EUTOS-Score b: Verlust von Chromosom 7 oder Verkürzung des langen Arms von Chromosom 7 <i>ABL</i> : Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; <i>BCR</i> : 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); CyR: Zytogenetisches Ansprechen (Cytogenetic Response); EUTOS: European Treatment and Outcome Study; MMR: Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response); PCyR: Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response); Ph ⁺ : Philadelphia-Chromosom-positiv; Ph ⁻ : Philadelphia-Chromosom-negativ; q: Langer Chromosomenarm; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor			

Bei der Mehrzahl der Patienten führt die Behandlung mit einem TKI in der CP zu einem CyR und sogar MR, bei dem nur noch eine sehr geringe Menge bis gar keine *BCR-ABL*-Messenger-Ribonukleinsäure (mRNA, Messenger Ribonucleic Acid) mehr nachweisbar ist, sodass eine lang anhaltende Remission erreicht werden kann. Steigt die *BCR-ABL*-mRNA (*BCR-ABL* $> 0,1$ %) unter gleichzeitigem Verlust des guten molekularen Ansprechens (MMR, Major Molecular Response) deutlich (d. h. > 5 fach) an, wird eine Mutationsanalyse empfohlen, da neben Problemen mit der Compliance und der Begleitmedikation (d. h. pharmakologischen Wechselwirkungen) eine Resistenz gegenüber dem TKI die Ursache für das Therapieversagen sein kann [1, 13]. Resistenzbildung ist ein komplexes Geschehen, wie im Folgenden erläutert wird. Der am besten charakterisierte und häufigste Mechanismus einer Resistenz sind Punktmutationen in der Bcr-Abl-Kinasedomäne (> 80 verschiedene Mutationen sind im Zusammenhang mit Imatinibresistenz bekannt), die die Wirksamkeit der TKI vermindern bzw. aufheben [1, 6, 13]. Treten Mutationen mit komplettem Wirkverlust in einem dominanten Klon auf (z. B. Y253F/H, E255K/V, oder T315I), sollte ein Therapiewechsel zu einem anderen TKI rasch erfolgen, um eine weitere Selektion resistenter Zellen zu verhindern. Allerdings entwickeln viele Patienten TKI-Resistenzen in Abwesenheit von Punktmutationen [30]. Des Weiteren besteht oft nur eine geringe Korrelation zwischen der *In-vitro*-Sensitivität und dem Ansprechen auf die TKI-Therapie *in vivo*. Dies lässt vermuten dass zusätzliche, auch Bcr-Abl-unabhängige Mechanismen einen Einfluss auf das Therapieansprechen ausüben und die Resistenz gegenüber eines TKI bedingen können [30].

Insgesamt wird die Therapie der CML somit durch das Therapieansprechen (insbesondere das CyR und MR), Nebenwirkungen/ Komorbiditäten und Mutationen der Bcr-Abl-Kinasedomäne bestimmt [1, 11, 13, 31].

Ungefähr 50 % der Patienten in der CP, die resistent oder intolerant gegenüber Imatinib waren, erreichen unter einem TKI der zweiten Generation ein CCyR [32]. Die Wirksamkeit der TKI der zweiten Generation, die auch nach einem Versagen von Imatinib ein

Therapieansprechen zeigen, ist in der CP ebenfalls von dauerhafter Natur, in der AP (Dasatinib und Nilotinib) und BK (Dasatinib) allerdings zeitlich begrenzt.

Bcr-Abl-Mutationen sind *in vitro* gegenüber Bosutinib, Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib unterschiedlich sensitiv (Tabelle 3-6). Neuere Studien zeigen, dass Patienten mit Mutationen mit einer reduzierten oder aufgehobenen Empfindlichkeit auf Nilotinib (Y253H, E255V/K, F359V/C/I) oder Dasatinib (V299L, T315A, F317L/V/I/C) *in vitro* entsprechend schlecht auf den jeweiligen TKI ansprechen [1]. Gegen die T315I-Mutation ist derzeit nur Ponatinib wirksam [28, 29].

Bosutinib, Dasatinib, Nilotinib und Ponatinib wirken bei den meisten Imatinib-Resistenzen (Tabelle 3-6) und bieten aufgrund ihres unterschiedlichen Nebenwirkungsprofils eine wirksame Alternative zu Imatinib. Sie haben so die Überlebenschancen der Patienten erheblich verbessert und verlängert.

Die bisher zur Verfügung stehenden TKI sind somit nicht für alle Patienten geeignet. Neben den Nebenwirkungen der bisherigen Therapie und aufgetretenen Komorbiditäten sollte die Mutationsanalyse zur Auswahl des am besten geeigneten Zweitlinien-TKI dienen und wird vor dem Therapiewechsel nach Versagen eines TKI empfohlen (Tabelle 3-5) [1].

Tabelle 3-6: *In-vitro*-Sensitivität von 24 Bcr-Abl-Mutationen auf Bosutinib, Imatinib, Nilotinib, Dasatinib und Ponatinib

	IC ₅₀ ^a (nM)				
	Bosutinib	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Ponatinib
Wildtyp	41,6	260-678	< 10-25	0,8-1,8	0,5
M244V ^b	147,4	1.600-3.100	38-39	1,3	2,2
L248V	n. v.	1.866-10.000	49,5-919	9,4	n. v.
G250E ^b	179,2	1350-> 20.000	48-219	1,8-8,1	4,1
Q252H	33,7	734-3.120	16-70	3,4-5,6	2,2
Y253F	40	> 6.400-8.953	182-725	6,3-11	2,8
Y253H ^b	NA	> 6.400-17.700	450-1.300	1,3-10	6,2
E255K ^b	394	3.174-12.100	118-566	5,6-13	14
E255V	230,1	6.111-8.953	430-725	6,3-11	36
D276G	25	1.147	35,3	2,6	n. v.
E279K	39,7	1.872	36,5-75	3	n. v.
V299L	1.086	540-814	23,7	15,8-18	n. v.
F311L	n. v.	480-1.300	23	1,3	n. v.
T315I ^b	1.890	> 6.400-> 20.000	697-> 10.000	137-> 1.000	11
T315A	n. v.	125	n. v.	760	1,6
F317L ^b	100,7	810-7.500	39,2-91	7,4-18	1,1
F317V	n. v.	500	350	n. v.	10

IC ₅₀ ^a (nM)					
	Bosutinib	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Ponatinib
M351T ^b	29,1	880-4.900	7,8-38	1,1-1,6	1,5
F359V ^b	38,6	1.400-1.825	91-175	2,2-2,7	10
V379I	n. v.	1.000-1.630	51	0,8	n. v.
L384M ^b	19,5	674-2.800	39-41,2	4	n. v.
L387M	n. v.	1.000-1.100	49	2	n. v.
H396R ^b	33,7	1.750-5.400	41-55	1,3-3	n. v.
H396P	18,1	850-4.300	41-43	0,6-2	1,1
F486S	96,1	2.728-9.100	32,8-87	5,6	n. v.

Quelle: Modifiziert nach [13]

a: Die IC₅₀ repräsentiert die Konzentration die notwendig ist um eine 50 %ige Inhibition der entsprechenden Bcr-Abl-Mutante zu inhibieren. Eine höhere IC₅₀ entspricht einer stärkeren Resistenz der Mutante gegenüber dem entsprechenden TKI.

b: Vertreten unter den zehn häufigsten Mutationen der Bcr-Abl-Kinasedomäne.

Abl: Abelson Murine Leukemia Viral Oncogene Homolog; Bcr: Breakpoint Cluster Region; IC₅₀: Halbmaximale inhibitorische Konzentration; n. v.: Nicht verfügbar; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Für die Patientenpopulation, die auch gegenüber Dasatinib oder Nilotinib intolerant oder resistent ist, stehen also nur noch begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Für diese Gruppe besteht somit ein medizinischer Bedarf nach weiteren wirksamen Therapieoptionen. Eine weitere Option bietet in diesem Fall neben Ponatinib auch Bosutinib. Bosutinib zeigt nicht nur Wirksamkeit bei Patienten in der AP und BK sondern auch in Hinblick auf alle Bcr-Abl-Mutationen (außer der T315I-Mutation), auch auf die, die sich gegenüber den anderen TKI als klinisch resistent erwiesen haben, was den Nutzen von Bosutinib noch weiter unterstützt [33].

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).
- 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 [24].

Dieses Dossier dient der Beurteilung des Ausmaßes des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet der erwachsenen Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die Zielpopulation umfasst somit Patienten ab der Zweitlinienbehandlung, unabhängig von der Krankheitsphase.

Die Kriterien für die Definition von Patienten, die für eine weitere Behandlung mit Dasatinib und/ oder Nilotinib nicht geeignet sind und für die nach Imatinib-Versagen entsprechend eine medizinische Versorgungslücke vorliegt, wurden durch das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) im Zulassungsverfahren von Bosutinib definiert [34]. Sie werden zur Abgrenzung der Zielpopulation für Bosutinib verwendet und sind in Tabelle 3-7 zusammengefasst. Analog zu den durch das CHMP festgelegten Abgrenzungskriterien für Dasatinib und Nilotinib wurden die Kriterien, bei denen eine weitere Behandlung mit Imatinib nicht geeignet ist, bestimmt und in Tabelle 3-7 dargestellt.

Tabelle 3-7: 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
Quellen: [25, 34, 35] TKI: Tyrosinkinaseinhibitor		

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.

Die Erstzulassung von Bosutinib als Arzneimittel für seltene Erkrankungen (ODD, Orphan Drug Designation) für die Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib

und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, erfolgte am 27. März 2013. Im Rahmen der Nutzenbewertung hat der G-BA für Bosutinib in dieser Indikation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt [36, 37]. Bosutinib wurde im Rahmen der Erstzulassung in einer einarmigen Phase-I/ II-Studie auf seine Wirksamkeit bei der CML bei vorbehandelten Patienten in der CP, AP oder BK untersucht. Bosutinib zeigte ein akzeptables Sicherheitsprofil bei guter Verträglichkeit. Zum 23. April 2018 wurde Bosutinib auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zugelassen.

Im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, ist neben Bosutinib nur noch der zielgerichtete TKI Ponatinib zugelassen. Des Weiteren stellt prinzipiell die alloHSZT eine nicht medikamentöse potenziell kurative Behandlungsmöglichkeit dar, die bei Versagen einer oder mehrerer TKI-Therapien in Abhängigkeit des individuellen Krankheitsverlaufs in Erwägung gezogen werden kann, insofern sich der Patient für dieses Verfahren eignet und ein passender Spender vorliegt [1, 11, 13].

Gemäß Leitlinienempfehlung sollte die Auswahl des TKI entsprechend der Therapieziele, Alter, Komorbiditäten und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils der Substanzen getroffen werden [1, 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.

Das Ziel bei der Therapie der CML, bei einem möglichst optimalen Ansprechen die Progression in die AP und die letale BK zu verhindern, kann in vielen Fällen mit Bosutinib erreicht werden. Dies gilt auch bei Patienten, die bereits mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und für die Dasatinib oder Nilotinib nicht eingesetzt werden können, und damit eine Patientengruppe mit einem ungedeckten medizinischen Bedarf darstellen [33].

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 [25-28]. Ihre Hemmung ist mit Nebenwirkungen wie dermatologischer Toxizität, Myelosuppression, abnorme Knochenentwicklung und Flüssigkeitsretention assoziiert [38]. Bosutinib ist ein dualer Sarkom (SRC, Sarcoma)-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) [39-41]. Die Gefahr für unerwünschte Ereignisse (UE), die durch die Inhibition von c-KIT und PDGFR verursacht werden, kann durch Anwendung von Bosutinib verringert werden.

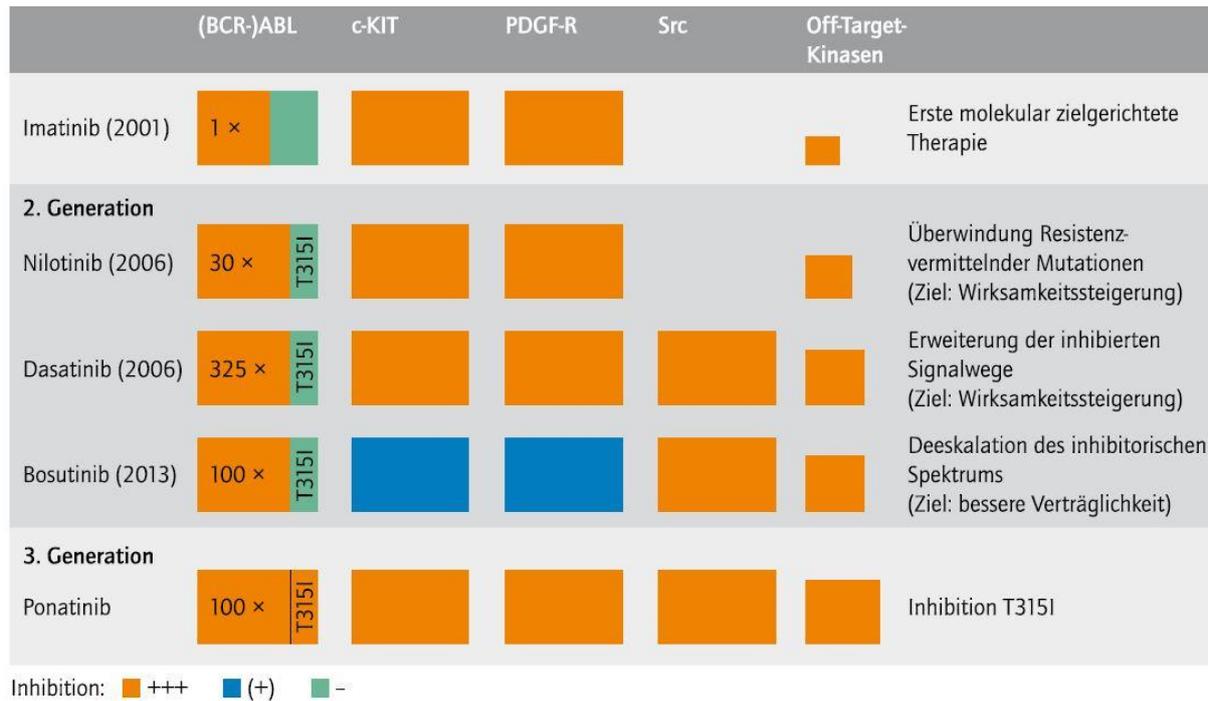


Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung molekularer Zielstrukturen und relativer Aktivität gegenüber der Bcr-Abl-Tyrosinkinase von TKI der ersten, zweiten und dritten Generation.

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: Stammzellfaktor-Rezeptor; PDGFR: Blutplättchen-Wachstumsfaktor-Rezeptor (Platelet-derived Growth Factor Receptor); Src: Sarkom (Sarcoma); TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

Da die einzelnen TKI in teils unterschiedlichem Ausmaß Zielkinasen sowie weitere Off-Target-Kinasen hemmen (vgl. Abbildung 2), ergeben sich spezifische Nebenwirkungsprofile, die bei der Therapiewahl berücksichtigt werden sollten. Tabelle 3-8 gibt einen Überblick über UE, die bei Anwendung spezifischer TKI auftreten können.

Tabelle 3-8: Spezifisches Profil nicht hämatologischer UE 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	+	++	-	-	+
Beeinträchtigung der Nierenfunktion	+/-	+/-	-	+/-	-

Quelle: [42]

a: Die Häufigkeit der UE 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

UE: Unerwünschte Ereignisse

So sind unter Anwendung von Imatinib Flüssigkeitsansammlungen, Diarrhö und Muskelkrämpfe/ Myalgie die häufigsten UE. Unter Anwendung von Nilotinib sind es die arterielle Verschlusskrankheit, Hautausschlag und eine Erhöhung der Glucose im Blut. Bei Anwendung von Dasatinib stellt der Pleuraerguss ein häufiges UE dar, und unter Behandlung mit Ponatinib sind die arterielle Verschlusskrankheit und Hautausschlag häufig. Die

Anwendung von Nilotinib oder Ponatinib kann das Risiko der Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse erhöhen [43]. Die Leitlinie der DGHO 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 [1]. Dies ist von Bedeutung, da ca. 41,9 % der CML-Patienten kardiovaskuläre Komorbiditäten aufweisen, die bei der Auswahl des TKI entsprechend berücksichtigt werden müssen [1, 11, 44]. Es ist also zu erwarten, dass ein gewisser Anteil an Patienten im Anwendungsgebiet nicht für eine Behandlung mit Ponatinib infrage kommt. Generell besteht also für CML-Patienten im Anwendungsgebiet weiterhin ein therapeutischer Bedarf an wirksamen und gut verträglichen Arzneimitteln, auch in Anbetracht der Komorbiditäten und Krankheitsgeschichte. Die Leitlinien empfehlen die Ausschöpfung aller infrage kommenden TKI-Therapien, bevor eine unspezifische Therapie mit Hydroxycarbamid bzw. Interferon alfa, oder aber eine alloHSZT in Betracht gezogen werden sollte [1, 11, 13]. Bosutinib kommt somit im Hinblick auf Patienten, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, und für die somit eine medizinische Versorgungslücke besteht, eine große Bedeutung für die Fortführung der TKI-Therapie zu.

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 und Tabelle 3-8). Die unter Bosutinib-Behandlung sehr häufig auftretenden erhöhten Lipase- und Leberwerte sowie gastrointestinalen Nebenwirkungen (z. B. Diarrhö) können durch vorübergehende Unterbrechung, Dosisreduktion und/ oder eine übliche Begleitbehandlung gut kontrolliert werden [24, 45]. Somit erweitert Bosutinib das Spektrum der verfügbaren TKI für die Behandlung TKI-vorbehandelter erwachsener Patienten in der CP, AP und BK um eine effektive Therapieoption mit insgesamt handhabbarem Verträglichkeitsprofil, die sich individuell unter Berücksichtigung von Komorbiditäten und vorliegenden Risikofaktoren der Patienten einsetzen lässt. Bosutinib trägt somit zur Fortführung einer zielgerichteten TKI-Therapie im Anwendungsgebiet bei.

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 Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

Die Verfügbarkeit verlässlicher Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Ph⁺ CML in der CP, AP und BK ist begrenzt, sodass hier zunächst ein Überblick über die Inzidenz und Prävalenz der CML allgemein sowie über 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 (ZfKD) im RKI 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]) [46]. 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 (Erwachsene mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden) 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 3-9). 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 Leukämieerkrankungen 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 3-9) [46].

Tabelle 3-9: 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 [46].

CML: Chronische myeloische Leukämie; ICD: Internationale Klassifikation der Erkrankungen (International Classification of Diseases); RKI: Robert Koch-Institut; ZfKD: Zentrum für Krebsregisterdaten

Männer erkranken etwas häufiger an CML als Frauen, und die Erkrankungshäufigkeit nimmt bei beiden Geschlechtern mit dem Lebensalter zu (siehe Abbildung 3) [47]. Das mediane Alter bei Erstdiagnose beträgt 57-60 Jahre [5].

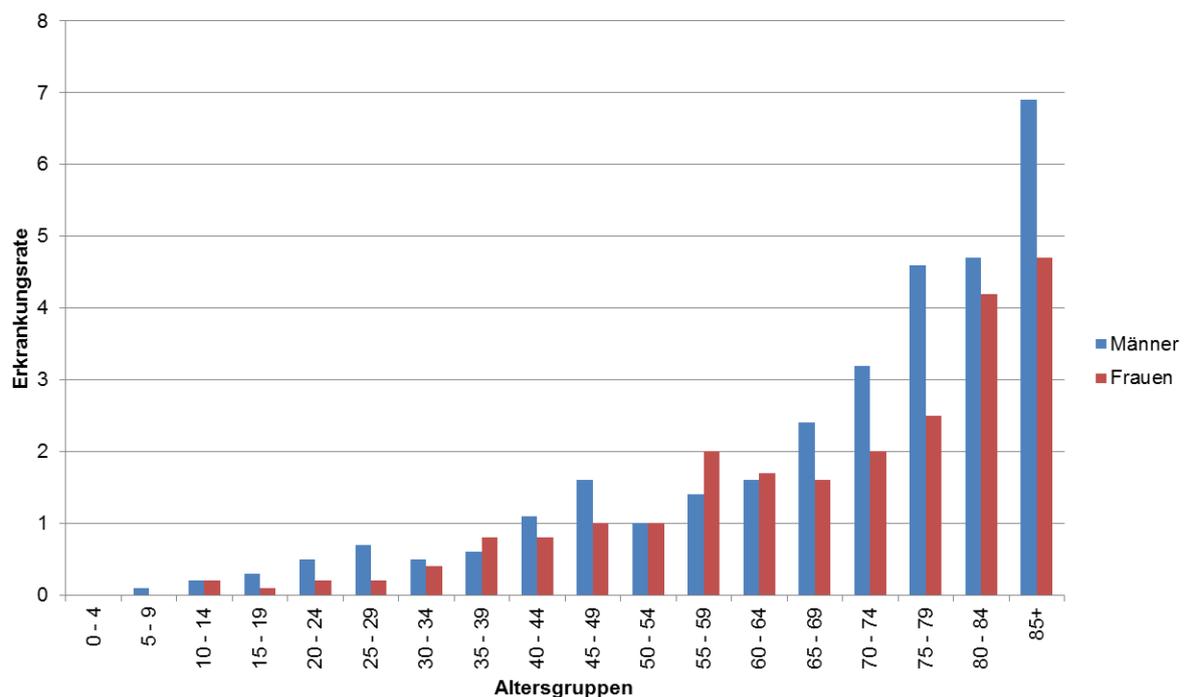


Abbildung 3: Altersspezifische Erkrankungsrate pro 100.000 Einwohner in Deutschland für das Jahr 2014 nach Geschlecht für die CML (C92.1)

Quelle: Eigene Darstellung gemäß ZfKD-Datenbankabfrage [47]

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. 1,7 % angegeben [1].

Die dem ZfKD zu entnehmenden Angaben zur Prävalenz beziehen sich auf die Gesamtheit leukämischer Erkrankungen (Diagnoseziffern C91-95), sodass 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 Männern und 4.083 Frauen (insgesamt 9.314) [48].

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) [49].

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 3-10) [50].

Tabelle 3-10: 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) [50] CML: Chronische myeloische Leukämie					

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 3-11).

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, [51]). Diese Zahlen dienen als Näherung für die Prognose der Inzidenzentwicklung bei erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter).

Tabelle 3-11: 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 Erkrankungsraten für die CML in Deutschland im Jahr 2014 [47, 51, 52]
CML: Chronische myeloische Leukämie

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.

Die jährliche Mortalität von CML-Patienten wird in der DGHO-Leitlinie mit ca. 1,7 % 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 % [53, 54]. Es ist also davon auszugehen, dass sich unter der Voraussetzung von stabilen Neuerkrankungsraten und einer gleichbleibenden jährlichen Mortalität die Prävalenz erhöhen wird.

Ausgehend von der von Lauseker et al. prognostizierten Prävalenz für das Jahr 2012 [49] kann die Prävalenzentwicklung in den Folgejahren – unter Berücksichtigung der vom ZfKD publizierten Inzidenzen für die Altersklassen 15+ und 20+ in den Jahren 2013 und 2014, und den prognostizierten Inzidenzen ab dem Jahr 2015 – geschätzt werden (eigene Berechnung, [55], siehe Tabelle 3-12). Da jegliche Prognosen zur Prävalenz aufgrund der geringen Datenlage mit Unsicherheit behaftet sind, wird auf die Berücksichtigung einer jährlichen Mortalität von ca. 1,7 % angesichts der günstigen Überlebensprognose unter TKI-Therapie verzichtet. Eine leichte Überschätzung der Anzahl an CML-Patienten in Deutschland ist auf Basis dieser Prognose also nicht auszuschließen.

Tabelle 3-12: Prognostizierte Entwicklung der CML-Prävalenz

Jahr	Altersgruppen 15+			Altersgruppen 20+		
	Gesamt	Männer	Frauen	Gesamt	Männer	Frauen
2018	15.720	8.306	7.414	15.670	8.272	7.398
2019	16.817	8.876	7.941	16.759	8.836	7.923
2020	17.921	9.449	8.472	17.855	9.403	8.452
2021	19.034	10.025	9.009	18.960	9.973	8.987
2022	20.154	10.608	9.546	20.072	10.550	9.522
2023	21.284	11.198	10.086	21.194	11.134	10.060

Quelle: Eigene Berechnung basierend auf der Prognose von Lauseker et al. (2016) für die Prävalenz im Jahr 2012 als Ausgangswert [49], den Inzidenzen für die Altersgruppen 15+ und 20+ für die Jahre 2013 und 2014 [56, 57], und den prognostizierten Inzidenzen für beide Altersgruppen nach eigener Berechnung bis 2023 [55]:

Prävalenz 2018 = Prävalenz 2017 + Inzidenz 2018

Prävalenz 2019 = Prävalenz 2018 + Inzidenz 2019 usw.

Angesichts der guten Überlebensprognose unter TKI-Therapie wurde auf die Berücksichtigung einer jährlichen Mortalitätsrate, die laut DGHO-Leitlinie mit ca. 1,7 % beziffert wird, verzichtet [1]. Eine leichte Überschätzung der Anzahl an CML-Patienten in Deutschland ist auf Basis dieser Prognose nicht auszuschließen.

CML: Chronische myeloische Leukämie; DGHO: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 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 3-13: 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	608-644	531-562
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 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.

Das Anwendungsgebiet von Bosutinib, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, ist die Behandlung erwachsener Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Ausgehend von dieser Indikation ist für die Berechnung der Zielpopulation erforderlich zu wissen, wie viele Patienten mit den jeweiligen TKI bzw. TKI-Sequenzen vorbehandelt sind, und wie viele Patienten für eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht geeignet sind.

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 Patienten mit CML geschätzt und in den weiteren Schritten die Anzahl derjenigen CML-Patienten mit Ph⁺ CML bestimmt, die der Zielpopulation entsprechen (siehe Tabelle 3-7) und in der GKV versichert sind. Der Unsicherheit der Schätzung wird durch Angabe von Spannen Rechnung getragen.

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit CML

Für die Abfrage epidemiologischer Daten ist nach ICD-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).

Für die Gesamtanzahl an CML-Patienten in Deutschland ist die Prävalenz maßgebend. Die Datenlage zur CML-Prävalenz ist allerdings äußerst begrenzt. So können dem ZfKD oder den Krebsregistern der einzelnen Bundesländer keine publizierten Daten zur Prävalenz der CML in Deutschland entnommen werden, sondern nur Daten zur Prävalenz aller Leukämien (C91-C95). In Anbetracht der fehlenden Verfügbarkeit CML-spezifischer, aktueller Daten werden die von der PFIZER PHARMA GmbH prognostizierten Zahlen für das Jahr 2018 zur Ableitung der Zielpopulation herangezogen (siehe Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12) [55]. Es handelt sich dabei um die derzeit bestmögliche Abschätzung der CML-Patienten in Deutschland. Basierend auf der Prävalenzprognose der PFIZER PHARMA GmbH werden für das Jahr 2018 in Deutschland 15.670-15.720 CML-Patienten geschätzt. Dabei werden für die untere Grenze alle Patienten ab 20 Jahren angenommen; für die obere Grenze werden alle Patienten ab 15 Jahren angenommen (siehe Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Schritt 1: Anzahl der Patienten mit CML

	Gesamt	Männer	Frauen
Untere Grenze^a	15.670	8.272	7.398
Obere Grenze^b	15.720	8.306	7.414

Quelle: Prävalenzprognose für das Jahr 2018 nach eigener Berechnung [55]; siehe auch Tabelle 3-12.
a: Geschätzte Prävalenz für die Altersgruppen 20+
b: Geschätzte Prävalenz für die Altersgruppen 15+

Schritt 2: Anzahl der Patienten mit Ph⁺ CML

Das sogenannte Ph-Chromosom 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 Ph⁺ CML ergibt sich somit unter Anwendung des Faktors 0,9 (untere Grenze) bzw. 0,95 (obere Grenze) auf die Werte aus Schritt 1 und liegt bei 14.103-14.934 Patienten. Dabei wird angenommen, dass beide Faktoren gleichermaßen auf die Zahlen von Männern als auch von Frauen angewendet werden können.

Tabelle 3-15: Schritt 2: Anzahl der Patienten mit Ph⁺ CML

	Gesamt	Männer	Frauen
Untere Grenze^a	14.103	7.445	6.658
Obere Grenze^b	14.934	7.891	7.043
a: Anwendung des Faktors 0,9 auf die Werte der unteren Grenze aus Tabelle 3-14 [58].			
b: Anwendung des Faktors 0,95 auf die Werte der oberen Grenze aus Tabelle 3-14 [58].			

Schritt 3: Anzahl der Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK

Das Anwendungsgebiet von Bosutinib, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, ist die Behandlung von Erwachsenen mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden, und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Zur Berechnung der Zielpopulation sind Angaben zur Aufteilung der CML-Fälle auf die verschiedenen Krankheitsphasen und in den folgenden Schritten zur Verteilung auf die verschiedenen Therapielinien innerhalb der Krankheitsphasen erforderlich.

Wie sich die Prävalenz auf die Krankheitsphasen, d. h. auf die CP, AP und BK verteilt, zeigen die Ergebnisse einer Befragung von 89 Ärzten aus dem Jahr 2017, die insgesamt 2.295 CML-Patienten in Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien und Deutschland behandelten (siehe Tabelle 3-16) [59]. Der überwiegende Anteil an CML-Patienten befindet sich demnach in der CP [59].

Tabelle 3-16: Verteilung der CML-Fälle auf die CP, AP und BK

	Chronische Phase	Akzelerierte Phase	Blastenkrise
Anteil	70,5 %	15,6 %	13,9 %
Quelle: [59]			

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-16 vorgelegten Verteilung auf die Krankheitsphasen ergeben sich für Deutschland die in Tabelle 3-17 dargelegten Patientenzahlen in der CP, AP und BK.

Tabelle 3-17: Schritt 3: Anzahl der Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK

	Chronische Phase	Akzelerierte Phase	Blastenkrise
Untere Grenze	9.943	2.200	1.960
Obere Grenze	10.528	2.330	2.076
Berechnung: Anwendung der Verteilungsraten aus Tabelle 3-16 auf die untere und die obere Grenze aus Tabelle 3-15 [58].			

Schritt 4: Anzahl der Patienten in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie in der CP, AP und BK

Eine Befragung von 89 Ärzten im Jahr 2017, die insgesamt 2.295 Patienten mit Ph⁺ CML in Frankreich, Italien, Spanien, Großbritannien und Deutschland behandelten, ergab, in Abhängigkeit der Krankheitsphase, die in Tabelle 3-18 dargestellten Raten für den Übergang von einer früheren in eine spätere Therapielinie [59].

Tabelle 3-18: Raten für den Übergang von Patienten mit Ph⁺ CML von einer früheren in eine spätere Therapielinie in Abhängigkeit der Krankheitsphase

Phase	Übergang in eine nachfolgende Therapielinie		
	Erstlinie in Zweitlinie	Zweitlinie in Drittlinie	Drittlinie in Viertlinie
Chronische Phase	29,5 %	31,1 %	23,6 %
Akzelerierte Phase	36,7 %	34,3 %	24,3 %
Blastenkrise	27,4 %	22,3 %	17,6 %
Quelle: [59]			

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-18 vorgelegten Übergangsraten in eine spätere Therapielinie ergeben sich ab der Zweitlinientherapie eine Anzahl an 2.933-3.106 Patienten in der CP, 807-855 Patienten in der AP, und 537-569 Patienten in der BK. Insgesamt befinden sich 2.969-3.144 Patienten in der Zweitlinie, 1.005-1.064 Patienten in der Drittlinie, und 304-322 Patienten in der Viertlinie (siehe Tabelle 3-19).

Tabelle 3-19: Schritt 4: Anzahl der Patienten in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie in der CP, AP und BK

Krankheitsphase	Chronische Phase			Akzelerierte Phase			Blastenkrise		
	2L	3L	4L	2L	3L	4L	2L	3L	4L
Untere Grenze	2.021	697	215	530	210	67	417	99	21
Obere Grenze	2.140	738	228	562	222	71	442	105	22

Berechnung: Die Übergangsraten von der Erstlinie in die Zweitlinie aus Tabelle 3-18 wurden auf die Werte der unteren und der oberen Grenze der jeweiligen Krankheitsphasen aus Tabelle 3-17 angewendet, um die Anzahl an Patienten zu ermitteln, die von der Erst- in die Zweitlinie übergehen. Im Folgenden wurden die Raten für den Übergang von der Zweit- in die Drittlinie auf die Anzahl an Patienten angewendet, die von der Erst- in die Zweitlinie übergehen, um die Anzahl an Patienten zu ermitteln, die in die Drittlinie fortschreiten. Der letztere Wert wurde von der Anzahl an Patienten abgezogen, die von der Erst- in die Zweitlinie übergehen, um die tatsächliche Anzahl an Zweitlinienpatienten zu ermitteln (Patienten, die von der Erst- in die Zweitlinie übergehen, die jedoch nicht in die Drittlinie fortschreiten). Die Übergangsrate von der Dritt- in die Viertlinie wurde auf die Anzahl an Patienten angewendet, die von der Zweit- in die Drittlinie übergehen. Der daraus resultierende Wert bildet die Anzahl an Patienten in der Viertlinie. Er wurde von der Anzahl an Patienten, die von der Zweit- in die Drittlinie übergehen abgezogen, um die tatsächliche Anzahl an Drittlinienpatienten zu ermitteln (Patienten, die von der Zweit- in die Drittlinie übergehen, die jedoch nicht in die Viertlinie fortschreiten) [58].

2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; 4L: Viertlinie

Schritt 5: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Bosutinib umfasst erwachsene Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

In der Literatur sind keine Informationen zur Anzahl bzw. zum Anteil der mit TKI bzw. TKI-Sequenzen vorbehandelten Patienten zu finden. Eine Schätzung anhand der möglichen Gründe für einen Therapieabbruch (UE oder unzureichende therapeutische Wirksamkeit) ist aufgrund der verfügbaren Daten aus klinischen Studien nicht möglich, da diese je TKI zum Teil variieren. Weiterhin bleibt das Problem bestehen, dass Daten aus klinischen Studien nur eingeschränkt den Versorgungsalltag wiedergeben.

Die Kriterien, wann Patienten aufgrund ihrer medizinischen Vorgeschichte oder einer nachgewiesenen TKI-Intoleranz für eine Behandlung mit Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht geeignet sind, sind in Tabelle 3-7 dargestellt. Informationen dazu, auf wie viele der CML-Patienten im deutschen Versorgungskontext diese Kriterien zutreffen, liegen nicht vor.

Von der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke, die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA, European Medicines Agency) im Rahmen einer *Post-hoc*-Subgruppenanalyse der Zulassungsstudie 3160A4-200-WW (B1871006; im Folgenden nur noch 3160A4-200 genannt) bewertet wurde, ist bekannt, dass Imatinib, Dasatinib und/ oder Nilotinib versagt haben und die übrigen zugelassenen TKI nicht als angemessene

Behandlungsoptionen angesehen werden. Sie entspricht also genau der Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebiets. Aufgrund der fehlenden Verfügbarkeit anderweitiger Quellen wird die Zielpopulation in Deutschland anhand des Anteils der Subpopulation mit medizinischer Versorgungslücke in den jeweiligen Populationen aus der Zulassungsstudie 3160A4-200 berechnet (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-20: Anteil der Zulassungspopulation in den Populationen der Studie 3160A4-200

Populationen der Studie 3160A4-200	n	Anteil an der jeweiligen Studienpopulation
CP: Zweitlinie	288	-
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	15	5,21 %
CP: Dritt- und Viertlinie	118	-
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	26	22,03 %
AP: Ab der Zweitlinie	76	-
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	15	19,74 %
BK: Ab der Zweitlinie	64	-
Patienten mit medizinischer Versorgungslücke	17	26,56 %
Quelle: [60, 61]		
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase		

Es besteht die Möglichkeit, dass nicht bei allen Patienten in der Zulassungsstudie 3160A4-200 dokumentiert wurde, ob sie für eine Behandlung mit Imatinib, Dasatinib und/oder Nilotinib infrage kommen. Daher ist der Anteil der Zulassungspopulation in der Studie 3160A4-200 möglicherweise unterschätzt. Da es sich bei dieser Studie um eine klinische Studie mit definierten Ein- und Ausschlusskriterien handelt, fand eine Selektion von Patienten statt, die nicht unbedingt der Population der CML-Patienten in Deutschland entsprechen muss. So war ein Ausschlusskriterium „Myokardinfarkt innerhalb der letzten 12 Monate“, aber bei einem Myokardinfarkt kommt eine Behandlung mit Dasatinib auch nicht infrage. Dadurch wird der Anteil möglicherweise unterschätzt.

Die gewählte Herangehensweise stellt derzeit die bestmögliche Abschätzung der Zielpopulation dar, wenngleich jegliche Abschätzung zur Verteilung der Zielpopulation auf die Therapielinien und Krankheitsphasen mit Unsicherheit behaftet ist. Unter Berücksichtigung der in Tabelle 3-20 vorgelegten Verteilung ergibt sich in der Zielpopulation eine Anzahl an 306-324 Patienten in der CP, 159-169 Patienten in der AP, und 143-151 Patienten in der BK. Insgesamt umfasst die Zielpopulation 608-644 Patienten (siehe Tabelle 3-21).

Tabelle 3-21: Schritt 5: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

	Gesamt	Chronische Phase			Akzelerierte Phase			Blastenkrise		
		2L	3L	4L	2L	3L	4L	2L	3L	4L
Untere Grenze	608	105	154	47	105	41	13	111	26	6
Obere Grenze	644	111	163	50	111	44	14	117	28	6

Berechnung: Anwendung der Verteilungsraten aus Tabelle 3-20 auf die Werte der unteren und der oberen Grenze aus Tabelle 3-19 [58].
2L: Zweitlinie; 3L: Drittlinie; 4L: Viertlinie

Schritt 6: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind

Insgesamt sind in der GKV 72.229.000 Mitglieder gemeldet (Stand: Juni 2018), was bei einem Bevölkerungsstand von 82.740.900 (Stand: 30. September 2017) einem Anteil von 87,3 % entspricht [62, 63]. Entsprechend dieses Anteils wird aus den bisher in den Schritten 1-5 hergeleiteten Patientenzahlen die Anzahl der erwachsenen GKV-Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK berechnet, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (siehe Tabelle 3-22). Somit ergibt sich für die Anzahl GKV-versicherter erwachsener Patienten in der Zielpopulation eine Spanne von 531-562 Patienten.

Tabelle 3-22: Schritt 6: Anzahl der Patienten in der Zielpopulation, die in der GKV versichert sind

	GKV-Versicherte in der Zielpopulation
Untere Grenze	531
Obere Grenze	562

Berechnung: Anwendung des Faktors 0,873 auf die untere und die obere Grenze aus Tabelle 3-21, wobei eine gleiche Verteilung der Geschlechter und somit die Anwendbarkeit der Faktoren auf Zahlen für Männer und Frauen angenommen wird [58].
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 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 3-23: 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 Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Kein Zusatznutzen belegt ^a	-
<p>a: Vor dem Hintergrund der methodischen Anforderungen der Nutzenbewertung ist auf Basis der vorliegenden Evidenz kein Zusatznutzen belegt.</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor</p>			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Das Anwendungsgebiet von Bosutinib, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht, ist die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden. Die Erstzulassung von Bosutinib als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (sogenanntes „Orphan Drug“) erfolgte am 27. März 2013 anhand einer 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 [36, 37]. Zum 23. April 2018 wurde Bosutinib auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zugelassen. Im Laufe des Zulassungsverfahrens zur Indikationserweiterung von Bosutinib hat Pfizer Limited die ODD zurückgezogen. Infolgedessen erfolgte seitens des G-BA die Aufforderung, ein neues Dossier zur Nutzenbewertung für das vorliegende Anwendungsgebiet einzureichen.

Die Hauptevidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der einarmigen Zulassungsstudie 3160A4-200. Hinzu kommt eine an japanischen Patienten durchgeführte einarmige Phase-I/II-Studie (3160A4-2203 bzw. B1871007), in die allerdings lediglich 3 Patienten aus dem vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschlossen wurden. Die EMA ist der Auffassung, dass ein einarmiges Studiensetting angemessen und adäquat ist, um Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet zu generieren: Nach der Erstzulassung im Jahr 2013 forderte die EMA die Durchführung einer Phase-IV-Studie (BYOND), um die Wirksamkeit und Sicherheit von Bosutinib an einer größeren Anzahl an Patienten in der

Zulassungspopulation zu untersuchen. Gemäß den Vorgaben der EMA wird die Studie BYOND, deren finaler Studienbericht nach Zustimmung des CHMP zu einer Fristverlängerung voraussichtlich im Jahr 2022 fertiggestellt wird, als einarmige Studie durchgeführt [64-66].

In der Folge basiert die Evidenz von Bosutinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich auf einarmigen Studien. Aufgrund der Limitation hinsichtlich der vorliegenden Evidenz ist die Aussagesicherheit gemäß der Kriterien im Nutzenbewertungsverfahren zu gering, um in Abwesenheit dramatischer Effekte einen Zusatznutzen gemäß den Anforderungen der G-BA-Verfahrensordnung abzuleiten. Dennoch ist aus Sicht der PFIZER PHARMA GmbH eine Einordnung der Ergebnisse auf Basis der vorliegenden einarmigen Evidenz im Kontext/ Vergleich zu anderen Therapieoptionen möglich.

Des Weiteren ist die Bedeutung von Bosutinib für die Behandlung von Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet unbestritten, da eine bedeutende Anzahl an Patienten aufgrund kardiovaskulärer Komorbiditäten nicht für eine Therapie mit dem TKI Ponatinib infrage kommt (siehe Abschnitt 3.2.2). Bosutinib ermöglicht es Patienten, bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib keine weitere Behandlungsoption darstellen, weiterhin mit einer als Goldstandard geltenden Therapie behandelt zu werden.

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.

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.

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“, auf Online-Datenbankabfragen des ZfKD und Angaben des Statistischen Bundesamtes, sowie auf Sekundärliteratur zurückgegriffen.

Zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurden Daten aus der internen Datenbank der PFIZER PHARMA GmbH und 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.

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, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 20.06.2018]
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. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol.* 2015;94 Suppl 2:S241-7. Epub 2015/03/31.
6. 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.
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: 04.06.2018]
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: 04.06.2018]
 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. Thielen N, Ossenkoppele GJ, Schuurhuis GJ, Janssen JJ. New insights into the pathogenesis of chronic myeloid leukaemia: towards a path to cure. *Neth J Med.* 2011;69(10):430-40. Epub 2011/11/08.
 20. Deutsches Register für Stammzelltransplantationen. Jahresbericht 2016 des Deutschen Registers für Stammzelltransplantationen. 2017. Verfügbar unter: <http://www.drst.de/download/jb2016.pdf>. [Zugriff am: 26.03.2018]
 21. 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.
 22. 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.
 23. 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]

24. Pfizer Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif® (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2018. 2018.
25. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Glivec® (Imatinib) Filmtabletten. Stand der Information: September 2017. 2017.
26. Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG. Fachinformation zu SPRYCEL® (Dasatinib) Filmtabletten. Stand der Information: Juni 2017. 2017.
27. Novartis Europharm Limited. Fachinformation zu Tassigna® (Nilotinib) 50/200 mg Hartkapseln. Stand der Information: November 2017. 2017.
28. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig® (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2018. 2018.
29. 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.
30. Eiring AM, Khorashad JS, Morley K, Deininger MW. Advances in the treatment of chronic myeloid leukemia. *BMC Med*. 2011;9:99. Epub 2011/08/27.
31. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med*. 2012;3:51-76. Epub 2012/08/24.
32. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I, Giskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-92. Epub 2012/09/06.
33. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood*. 2012;119(15):3403-12. Epub 2012/03/01.
34. European Medicines Agency. Assessment Report Bosulif. International non-proprietary name: bosutinib. Procedure No. EMEA/H/C/002373. 2013. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002373/WC500141745.pdf. [Zugriff am: 20.06.2018]
35. Redaelli S, Mologni L, Rostagno R, Piazza R, Magistroni V, Ceccon M, et al. Three novel patient-derived BCR/ABL mutants show different sensitivity to second and third generation tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol*. 2012;87(11):E125-8. Epub 2012/10/10.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Bosutinib. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2013. 2013. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-314/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>. [Zugriff am: 04.06.2018]
37. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bosutinib. 2013. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2527/2013-10-17_AM-RL-XII_Bosutinib_TrG.pdf. [Zugriff am: 04.06.2018]

38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. Rensing 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.
42. Valent P, Hadzijusufovic E, Hoermann G, Fureder W, Scherthaner GH, Sperr WR, et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res*. 2017;59:47-54. Epub 2017/05/27.
43. 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.
44. 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.
45. Pfizer Inc. CTD 2.5 Clinical Overview - Bosutinib. 2011.
46. 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: 20.06.2018]
47. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (rohe Rate) pro 100.000 Einwohner 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: 04.06.2018]
48. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Prävalenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht im Jahr 2014 für Leukämien (C91-C95). Intervall-Länge: 1 Jahr. Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 04.06.2018]
49. 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.
50. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (altersstandardisierte Rate) pro 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: 04.06.2018]
51. PFIZER PHARMA GmbH. Eigene Berechnung. Inzidenzprognose für die CML bis 2023. 2018.

52. 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: 04.06.2018]
53. 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.
54. 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.
55. PFIZER PHARMA GmbH. Eigene Berechnung. Prävalenzprognose für die CML bis 2023. 2018.
56. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht für die Altersgruppen 15+ in den Jahren 2013 - 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 04.06.2018]
57. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage Inzidenz (Fallzahlen) in Deutschland nach Geschlecht für die Altersgruppen 20+ in den Jahren 2013 - 2014 für die CML (C92.1). Datenstand: 29.11.2017. 2017. Verfügbar unter: www.krebsdaten.de/abfrage. [Zugriff am: 04.06.2018]
58. PFIZER PHARMA GmbH. Eigene Berechnung: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation. 2018.
59. Kantar Health. Treatment Architecture: United States Leukemia, Chronic Myelogenous. CancerMPact® Western Europe. 2017.
60. Pfizer Inc. Full/Supplemental Clinical Study Report. Protocol 3160A4-200-WW (B1871006). A Phase 1/2 Study of Bosutinib (SKI-606) in Philadelphia Chromosome Positive Leukemias. 2017.
61. PFIZER PHARMA GmbH. Zusatzauswertungen der Studie 3160A4-200-WW (B1871006). 2018.
62. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2018. 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2018Bund_Juni-2018.pdf. [Zugriff am: 27.06.2018]
63. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand zum 30.09.2017. 2018. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/Zensus_Geschlecht_Staatsangehoerigkeit.html. [Zugriff am: 27.06.2018]
64. European Medicines Agency. Bosulif SOB 001.2 (Protocol B1871039) - Post Authorisation Measure. EMA/179135/2014. 2014.
65. Pfizer Ltd. Bosulif® Specific Obligation: Study B1871039. Due Date Justification. 2018.
66. European Medicines Agency. Type II variation assessment report - Request for supplementary information. Procedure No. EMEA/H/C/002373/II/0030. Invented name: Bosulif. 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 3-24 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 3-24: 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)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	1 x täglich 500 mg	Kontinuierlich ^a	365
zVT				
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	1 x täglich 45 mg	Kontinuierlich ^b	365
Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	1 x täglich 3 Mio IE an Tag 1-3 6 Mio IE an Tag 4-6 9 Mio IE ab Tag 7	Kontinuierlich ^c	365 (Bis zu 18 Monaten)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Interferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	1 x täglich 4-5 Mio IE/m ² KOF	Kontinuierlich ^d	365
<p><i>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.</i></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: Die Behandlung mit Ponatinib sollte solange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt [2].</p> <p>c: Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten weiterbehandelt werden, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht ist, oder für eine Dauer von bis zu maximal 18 Monaten [3].</p> <p>d: Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare Interferon-alfa-2b-Dosis zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen [4].</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; IE: Internationale Einheit; KOF: Körperoberfläche; Mio: Million; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Alle betrachteten Arzneimittel werden kontinuierlich verabreicht. Da in den Fachinformationen, bis auf Ausnahme von Interferon alfa-2a, 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].

Ponatinib

Ponatinib wird kontinuierlich verabreicht. Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt [2].

Interferon alfa-2a

Interferon alfa-2a wird kontinuierlich verabreicht. Die Patienten sollten wenigstens 8 Wochen, vorzugsweise aber mindestens 12 Wochen lang behandelt werden, bevor bei Ansprechen der Erkrankung über eine Fortsetzung der Therapie oder bei unveränderten hämatologischen Parametern über einen Behandlungsabbruch entschieden werden kann. Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten weiterbehandelt werden, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht ist, oder für eine Dauer von bis zu maximal 18 Monaten [3].

Interferon alfa-2b

Interferon alfa-2b wird kontinuierlich verabreicht. Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare Interferon-alfa-2b-Dosis zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen. Die Behandlung muss nach 8 bis 12 Wochen Behandlung abgebrochen werden, wenn nicht wenigstens eine partielle hämatologische Remission oder eine klinisch bedeutende Zellreduktion erreicht wurde [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 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 3-24). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: 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 Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Kontinuierlich ^a	365
zVT			
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Kontinuierlich ^b	365
Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Kontinuierlich ^c	Bei 12 Monaten: 365 Bei 18 Monaten: 546

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Interferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Kontinuierlich ^d	365
<p><i>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.</i></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: Die Behandlung mit Ponatinib sollte solange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt [2].</p> <p>c: Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten weiterbehandelt werden, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht ist, oder für eine Dauer von bis zu maximal 18 Monaten [3].</p> <p>d: Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare Interferon-alfa-2b-Dosis zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen [4].</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: chronische Phase; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; 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 3-26 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 3-26: 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 Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	365 Tage	500 mg	1 x 500 mg/Tag an 365 Tagen = 182.500 mg = 182,5 g
zVT				
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	365 Tage	45 mg	1 x 45 mg/Tag an 365 Tagen = 16.425 mg = 16,425 g

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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)
Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	365 Tage	Tag 1-3: 3 Mio IE Tag 4-6: 6 Mio IE Ab Tag 7: 9 Mio IE	<p><u>Therapiedauer: 365 Tage</u> 3 x 3 Mio IE + 3 x 6 Mio IE + 359 x 9 Mio IE = 3.258 Mio IE</p> <p>Mit Berücksichtigung von Verwurf 3.285 Mio IE^a</p> <p><u>Therapiedauer: 18 Kalendermonate (546 Tage)</u> 3 x 3 Mio IE + 3 x 6 Mio IE + 540 x 9 Mio IE = 4.887 Mio IE</p> <p>Mit Berücksichtigung von Verwurf 4.914 Mio IE^a</p>
Interferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	365 Tage	4-5 Mio IE/m ² KOF	<p>1 x 4 Mio IE/m² KOF/Tag ≈ 7,56 Mio IE/Tag^b an 365 Tagen = 1.460 Mio IE/m² KOF ≈ 2.759,4 Mio IE^b</p> <p>Mit Berücksichtigung von Verwurf ca. 3.128,57 Mio IE^c</p> <p>1 x 5 Mio IE/m² KOF/Tag ≈ 9,45 Mio IE/Tag^b an 365 Tagen = 1.825 Mio IE/m² KOF ≈ 3.449,25 Mio IE^b</p> <p>Mit Berücksichtigung von Verwurf ca. 3.650 Mio IE^c</p> <p>3.128,57 - 3.650 Mio IE^c</p>
<p>a: Siehe Tabelle 3-28 zur Berechnung des Gesamtverbrauchs inklusive Verwurf bei der Behandlung mit Interferon alfa-2a.</p> <p>b: Basierend auf einer durchschnittlichen KOF eines Deutschen von 1,89 m² (siehe Tabelle 3-27) [5, 6].</p> <p>c: Siehe Tabelle 3-29 zur Berechnung des Gesamtverbrauchs inklusive Verwurf bei der Behandlung mit Interferon alfa-2b.</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; DDD: Defined Daily Dose; KOF: Körperoberfläche; Mio: Million; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-26 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].

Bei Arzneimitteln, bei denen eine Dosierung nach Körperoberfläche (KOF) erfolgt, wurde die berechnete KOF eines durchschnittlichen deutschen Erwachsenen (gemittelt für beide Geschlechter) für die Kalkulation des Jahresverbrauchs herangezogen. Hierzu dienten Angaben zu Körpergröße und –gewicht beider Geschlechter, die dem Mikrozensus 2013 entnommen wurden, sowie die Formel zur Berechnung der KOF nach Du Bois und Du Bois, die auf den Angaben zur Körpergröße und –gewicht basiert [5, 6]:

$$A = W^{0,425} \times H^{0,725} \times 71,84$$

A: Körperoberfläche in m²

W: Körpergewicht in kg

H: Körpergröße in cm

Die KOF wurde für Männer und Frauen separat berechnet und folglich wurden beide Werte gemittelt. Es wurde eine durchschnittliche KOF für Männer und Frauen von 1,89 m² berechnet (siehe Tabelle 3-27).

Tabelle 3-27: Angaben zu durchschnittlicher Körpergröße, –gewicht und –oberfläche getrennt nach Geschlecht und gemittelt für beide Geschlechter

Angaben aus dem Mikrozensus 2013	Männer	Frauen
Durchschnittliches Körpergewicht (kg)	84,3	68,4
Gesamtdurchschnitt Körpergewicht (kg)	76,3	
Durchschnittliche Körpergröße (cm)	178	165
Gesamtdurchschnitt Körpergröße (cm)	172	
Durchschnittliche Körperoberfläche (m ²) ^a	1,75^b	2,02^b
Gesamtdurchschnitt Körperoberfläche (m ²)	1,89^b	
Quellen: [5, 6]		
a: Berechnung unter Verwendung der Formel nach Du Bois und Du Bois [6].		
b: Gerundeter Wert.		

Bosutinib

Die empfohlene Startdosis für TKI-vorbehandelte, erwachsene Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK beträgt 1 x täglich 500 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]. Bei der Behandlung mit Bosutinib entsteht kein Verwurf, da jede Filmtablette aufgebraucht wird.

Ponatinib

Die empfohlene Startdosis beträgt 1 x täglich 45 mg. Die Behandlung sollte solange fortgesetzt werden, wie der Patient keine Anzeichen einer Krankheitsprogression oder inakzeptablen Toxizität zeigt. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [2]. Bei der Behandlung mit Ponatinib entsteht kein Verwurf, da jede Filmtablette aufgebraucht wird.

Interferon alfa-2a

Das empfohlene Dosierungsschema für CML-Patienten lautet: 3 Millionen (Mio) internationale Einheiten (IE) 1 x täglich an den Tagen 1-3, gefolgt von 6 Mio IE 1 x täglich an den Tagen 4-6, gefolgt von 9 Mio IE 1 x täglich ab Tag 7. Patienten, die auf die Therapie ansprechen, sollten weiterbehandelt werden, bis eine komplette hämatologische Remission erreicht ist, oder für eine Dauer von bis zu maximal 18 Monaten [3]. Dies entspricht für die Dauer des ersten Behandlungsjahres einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr). Bei einer Behandlung mit einer Dauer von 18 Monaten wurden 18 Kalendermonate angenommen (546 Tage).

Bei der Behandlung mit Interferon alfa-2a entsteht während den ersten 6 Tagen des Behandlungsjahres, bedingt durch die Anzahl an Fertigspritzen in den benötigten Packungsgrößen, ein Verwurf der bereits in Tabelle 3-26 berücksichtigt wurde. Der Verständlichkeit halber wird der exakte Jahresverbrauch unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs in Tabelle 3-28 erläutert.

Tabelle 3-28: Darstellung des Verbrauchs für die Therapie mit Interferon alfa-2a unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs

Tag	Tagesdosis laut Fachinformation	Anzahl an benötigten Packungsgrößen			Verbrauch und Verwurf pro Jahr	Verbrauch und Verwurf nach 18 Monaten
		3 Mio IE	6 Mio IE	9 Mio IE		
Tag 1-3	3 Mio IE	1 Packung à 6 Fertigspritzen	-	-	3 Fertigspritzen (9 Mio IE) Verbrauch	3 Fertigspritzen (9 Mio IE) Verbrauch
					3 Fertigspritzen (9 Mio IE) Verwurf	3 Fertigspritzen (9 Mio IE) Verwurf
Tag 4-6	6 Mio IE	-	1 Packung à 6 Fertigspritzen	-	3 Fertigspritzen (18 Mio IE) Verbrauch	3 Fertigspritzen (18 Mio IE) Verbrauch
					3 Fertigspritzen (18 Mio IE) Verwurf	3 Fertigspritzen (18 Mio IE) Verwurf
Ab Tag 7	9 Mio IE	-	-	11 Packungen à 30 Fertigspritzen und 29 Fertigspritzen aus der 12. Packung, bis 18 Packungen à 30 Fertigspritzen	359 Fertigspritzen (3.231 Mio IE) Verbrauch ^a	540 Fertigspritzen (4.860 Mio IE) Verbrauch ^b
Gesamtverbrauch unter Berücksichtigung des Verwurfs					3.285 Mio IE	4.914 Mio IE
a: Die letzte in der Verpackung verbleibende Fertigspritze wird an Tag 1 des neuen Behandlungsjahres verbraucht.						
b: Es werden 18 Packungen à 30 Fertigspritzen restlos aufgebraucht.						
IE: Internationale Einheit; Mio: Million						

Interferon alfa-2b

Die empfohlene Dosierung beträgt 4-5 Mio IE/m² KOF 1 x täglich. Bei der KOF eines durchschnittlichen deutschen erwachsenen Patienten von 1,89 m² entspricht dies einer Tagesdosis von 7,56-9,45 Mio IE pro Tag (siehe Tabelle 3-27 zur Berechnung der durchschnittlichen KOF eines deutschen Erwachsenen). Unter Kontrolle der Leukozytenzahl ist die maximal tolerierbare Interferon-alfa-2b-Dosis zur Erhaltung der hämatologischen Remission zu verabreichen. Dies entspricht einer kontinuierlichen Gabe (365 Tage/Jahr) [4]. Bei der Behandlung mit Interferon alfa-2b entsteht während des Behandlungsjahres, bedingt durch die Tatsache, dass der zur Behandlung eingesetzte Mehrfachdosierungs-Pen nicht vollständig verbraucht werden kann, ein Verwurf der bereits in Tabelle 3-26 berücksichtigt wurde. Der Verständlichkeit halber wird der exakte Jahresverbrauch unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs in Tabelle 3-29 erläutert.

Tabelle 3-29: Darstellung des Verbrauchs für die Therapie mit Interferon alfa-2b unter Berücksichtigung des entstehenden Verwurfs

Tagesdosis laut Fachinformation	Ungefähre Anzahl an Tagesdosen pro Mehrfachdosierungs-Pen (60 Mio IE)	Ungefähre Anzahl an benötigten Packungen für die Jahresbehandlung	Ungefährer Verbrauch und Verwurf pro Jahr	Ungefährer Gesamtverbrauch unter Berücksichtigung von Verwurf
7,56 Mio IE ^a	7 Tagesdosen: 52,92 Mio IE Verbrauch 7,08 Mio IE Verwurf	365 Tagesdosen = 52,14 Pens à 60 Mio IE (ca. 6,5 Packungen à 8 Stück) Entspricht 3.128,57 Mio IE	2.759,40 Mio IE Verbrauch	3.128,5 Mio IE
			369,11 Mio IE Verwurf	
9,45 Mio IE ^a	6 Tagesdosen: 56,70 Mio IE Verbrauch 3,30 Mio IE Verwurf	365 Tagesdosen ≈ 60,83 Pens à 60 Mio IE (ca. 7,6 Packungen à 8 Stück) Entspricht 3.650 Mio IE	3.449,25 Mio IE Verbrauch	3650 Mio IE
			200,75 Mio IE Verwurf	

a: Ausgehend von einer durchschnittlichen KOF von 1,89 m² (siehe Tabelle 3-27).
IE: Internationale Einheit; Mio: Million

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

Geben Sie in Tabelle 3-30 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 3-30: 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, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Bosutinib	Bosulif® (28 Filmtabletten à 500 mg) 4.347,27	Bosulif® (28 Filmtabletten à 500 mg) 4.345,50 [1,77 ^a]
zVT		
Ponatinib	Iclusig® (30 Filmtabletten à 45 mg) 6.693,73	Iclusig® (30 Filmtabletten à 45 mg) 6.312,95 [1,77 ^a ; 379,01 ^b]
Interferon alfa-2a	Roferon®-A	Roferon®-A
	6 Fertigspritzen à 3 Mio IE 242,86	6 Fertigspritzen à 3 Mio IE 228,25 [1,77 ^a ; 12,84 ^b]
	6 Fertigspritzen à 6 Mio IE 454,68	6 Fertigspritzen à 6 Mio IE 428,34 [1,77 ^a ; 24,57 ^b]
	30 Fertigspritzen à 9 Mio IE 3.053,65	30 Fertigspritzen à 9 Mio IE 2.880,76 [1,77 ^a ; 171,12 ^b]
Interferon alfa-2b	IntronA® (8 Mehrfachdosierungs-Pens à 60 Mio IE) 6.035,99	IntronA® (8 Mehrfachdosierungs-Pens à 60 Mio IE) 5.692,78 [1,77 ^a ; 341,44 ^b]
Quelle: Abfrage Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2018). Es wurde jeweils die wirtschaftlichste Verordnungsalternative zugrunde gelegt. a: Rabatt nach § 130 SGB V b: Rabatte nach § 130a SGB V GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit; Mio: Million; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-30 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Den Kostenberechnungen für Bosutinib wurde der Apothekenabgabepreis und die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (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 Preis moratorium) sowie der Apothekenabschlag von 1,77 €/Arzneimittel auf den jeweiligen Apothekenabgabepreis herangezogen.

Bei Interferon alfa-2a bzw. -2b 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 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 3-31 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

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

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 3-31: 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. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Ausgangs-EKG	1	1
		Untersuchung auf HBV-Infektion	1	1
		Leberfunktionstest	4	4
		Nierenfunktionstest	5	5
zVT				
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Untersuchung auf HBV-Infektion	1	1
		Serumlipase	8	8
		Überwachung des Blutdrucks	4	4
		Nierenfunktionstest	5	5

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. ^a	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Keine ^b	Keine ^b	Keine ^b
Interferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden	Augenärztliche Untersuchung	1	1

a: Aufgrund der kontinuierlichen Gabe der Arzneimittel entspricht die Anzahl an Zusatzleistungen pro Zyklus der Anzahl an Zusatzleistungen pro Jahr.

b: Bei der Behandlung mit Interferon alfa-2a fallen keine Zusatzleistungen an, die regelhaft von den Zusatzleistungen der restlichen Behandlungen abweichen.

AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-31 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 den jeweiligen Fachinformationen.

Es wurden nur zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berücksichtigt, die entsprechend der Fachinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden

Arzneimittel und der zVT aufweisen. Es wurden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Bei Zusatzleistungen, bei denen eine regelmäßige Inanspruchnahme in der Fachinformation erwähnt wird, die Häufigkeit des Leistungsanspruches jedoch nicht weiter spezifiziert wird, wurde davon ausgegangen, dass die Leistung 1 x pro Quartal in Anspruch genommen wird.

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.

Bosutinib

Ausgangs-Elektrokardiogramm

Gemäß Fachinformation wurde unter Anwendung von Bosutinib eine QTc-Verlängerung ohne begleitende Arrhythmien beobachtet. Eine Beobachtung hinsichtlich einer Auswirkung auf das QTc ist angezeigt. Ein Ausgangs-Elektrokardiogramm (EKG) wird vor Beginn der Bosutinib-Therapie empfohlen [1].

Untersuchung auf Hepatitis-B-Virus-Infektion

Gemäß Fachinformation wurde bei Patienten, die chronische Träger des Hepatitis-B-Virus (HBV) sind, eine Hepatitis-B-Reaktivierung beobachtet, 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 HBV-Infektion hin untersucht werden [1].

Leberfunktionstest

Gemäß Fachinformation ist eine Behandlung mit Bosutinib mit Erhöhungen von Serumtransaminasen (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST]) assoziiert. Bei Patienten, die Bosutinib erhalten, sollten vor Behandlungsbeginn, während der ersten 3 Behandlungsmonate monatlich und soweit klinisch indiziert Leberfunktionstests erfolgen [1].

Nierenfunktionstest

Gemäß Fachinformation kann die Behandlung von CML-Patienten mit Bosutinib zu einer klinisch signifikanten Verminderung der Nierenfunktion führen. Es ist wichtig, dass die Nierenfunktion vor Beginn der Behandlung beurteilt und während der Therapie mit Bosutinib engmaschig überwacht wird [1]. Da die Fachinformation von Bosutinib keine spezifischen Angaben zur Häufigkeit der Folgeuntersuchungen macht, wird eine Inanspruchnahme der Leistung 1 x pro Quartal angenommen.

Ponatinib

Untersuchung auf HBV-Infektion

Gemäß Fachinformation wurde bei Patienten, die chronische Träger des HBV sind, eine Hepatitis-B-Reaktivierung beobachtet, 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 Ponatinib auf eine HBV-Infektion hin untersucht werden [2].

Überwachung des Blutdrucks

Gemäß Fachinformation bestehen für Ponatinib Warnhinweise hinsichtlich Hypertonie, welche zum Risiko für arterielle thrombotische Ereignisse, einschließlich Nierenarterienstenose, beitragen kann. Während der Behandlung mit Ponatinib sollte der Blutdruck bei jedem Klinikbesuch überwacht und behandelt sowie erhöhte Blutdruckwerte normalisiert werden [2]. Da die Fachinformation keine spezifischen Angaben zur Häufigkeit von Klinikbesuchen während einer Behandlung mit Ponatinib macht, wird eine Inanspruchnahme der Leistung 1 x pro Quartal angenommen.

Serumlipase

Gemäß Fachinformation ist Ponatinib mit einer Pankreatitis, die vermehrt in den ersten 2 Anwendungsmonaten auftritt, assoziiert. Die Serumlipasewerte sollten in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und im Weiteren dann in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden [2]. Da die Fachinformation keine spezifischen Angaben zur Häufigkeit der Folgeuntersuchungen macht, wird eine Inanspruchnahme der Leistung 1 x pro Quartal angenommen.

Interferon alfa-2b

Augenärztliche Untersuchung

Gemäß Fachinformation wurde über Nebenwirkungen am Auge einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde, seröse Netzhautablösung und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit Interferon alfa-2b in seltenen Fällen berichtet. Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen [4].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-31 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 3-32: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Augenärztliche Untersuchung	EBM 06211: 13,53 <i>oder</i> EBM 06212: 15,98 EBM 06220: 2,24 EBM 06222: 0,64 EBM 06227: 0,21 Insgesamt: 16,62-19,07
Ausgangs-EKG	EBM 03321: 21,31
Leberfunktionstest	EBM 32058: 0,25 EBM 32068: 0,25 EBM 32069: 0,25 EBM 32070: 0,25 EBM 32071: 0,25 EBM 32075: 0,25 EBM 32435: 3,40 Insgesamt: 4,90
Nierenfunktionstest	EBM 32124: 0,80
Serumlipase	EBM 32073: 0,40
Untersuchung auf HBV-Infektion	EBM 32617: 5,50
Überwachung des Blutdrucks	EBM 03324: 8,31
Quelle: [7] EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-32 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Berechnung der Kosten pro Leistung in Euro wurde der Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung mit Stand 2. Quartal 2018 herangezogen [7].

Augenärztliche Untersuchung

Bei der Kostendarstellung der Augenärztlichen Untersuchung wurden die in Tabelle 3-33 aufgelisteten Gebührenordnungspositionen des EBM berücksichtigt.

Tabelle 3-33: Gebührenordnungspositionen für die augenärztliche Untersuchung

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten pro Leistung in Euro
06211	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr	13,53
06212	Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres	15,98
06220	Zuschlag für die augenärztliche Grundversorgung gemäß Allgemeiner Bestimmung 4.3.8 zu den Gebührenordnungspositionen 06210 bis 06212	2,24 Einmal im Behandlungsfall
06222	Zuschlag zu der Gebührenordnungsposition 06220	0,64 Einmal im Behandlungsfall
06227	Zuschlag zu den Gebührenordnungspositionen 06210 bis 06212	0,21 Einmal im Behandlungsfall
Insgesamt		16,62-19,07 je Untersuchung
Quelle: [7] EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab		

Altersabhängig werden entweder die EBM-Ziffer 06211 oder 06212 abgerechnet. Hieraus ergibt sich eine Spanne im Gesamtwert der Kosten pro Leistung.

Ausgangs-EKG

Bei der Kostendarstellung des Ausgangs-EKG wurde die EBM-Ziffer 03321 (Belastungs-EKG) berücksichtigt. Für diese Leistung können 21,31 Euro abgerechnet werden [7].

Leberfunktionstest

Bei der Kostendarstellung des Leberfunktionstests wurden die in Tabelle 3-34 aufgelisteten Gebührenordnungspositionen berücksichtigt.

Tabelle 3-34: Gebührenordnungspositionen für den Leberfunktionstest

EBM-Ziffer	Beschreibung	Kosten pro Leistung in Euro
32058	Bilirubin gesamt	0,25 je Untersuchung
32068	Alkalische Phosphatase	0,25 je Untersuchung
32069	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase	0,25 je Untersuchung
32070	Glutamat-Pyruvat-Transaminase	0,25 je Untersuchung
32071	Gamma-Glutamyltransferase	0,25 je Untersuchung
32075	Laktatdehydrogenase	0,25 je Untersuchung
32435	Albumin	3,40 je Untersuchung
Insgesamt		4,90 je Untersuchung
Quelle: [7]		
EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab		

Nierenfunktionstest

Bei der Kostendarstellung des Nierenfunktionstests wurde die EBM-Ziffer 32124 (Bestimmung der endogenen Kreatininclearance) berücksichtigt. Für diese Leistung können 0,80 Euro je Untersuchung abgerechnet werden [7].

Serumlipase

Bei der Kostendarstellung der Bestimmung des Spiegels der Serumlipase wurde die EBM-Ziffer 32073 (Lipase) berücksichtigt. Für diese Leistung können 0,40 Euro je Untersuchung abgerechnet werden [7].

Untersuchung auf HBV-Infektion

Bei der Kostendarstellung der Untersuchung auf HBV-Infektion wurde die EBM-Ziffer 32617 (HBs-Antikörper) berücksichtigt. Für diese Leistung können 5,50 Euro je Untersuchung abgerechnet werden [7].

Überwachung des Blutdrucks

Bei der Kostendarstellung der Überwachung des Blutdrucks wurde die EBM-Ziffer 03324 (Langzeit-Blutdruckmessung) berücksichtigt. Für diese Leistung können 8,31 Euro abgerechnet werden [7].

Geben Sie in Tabelle 3-35 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 3-31 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-32 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-13 (Anzahl der

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-23 (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 3-35: 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 Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^a	Ausgangs-EKG	21,31	11.315,61-11.976,22
		Untersuchung auf HBV-Infektion	5,50	2.920,50-3.091,00
		Leberfunktionstest	19,60	10.407,60-11.015,20
		Nierenfunktionstest	4,00	2.124,00-2.248,00
zVT				
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^a	Untersuchung auf HBV-Infektion	5,50	2.920,50-3.091,00
		Serumlipase	3,20	1.699,20-1.798,40
		Überwachung des Blutdrucks	33,24	17.650,44-18.680,88

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
Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^a	Keine ^b	Keine ^b	Keine ^b
Interferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^a	Augenärztliche Untersuchung	16,62-19,07	8.825,22-10.717,34

a: Anzahl GKV-Patienten (vgl. Tabelle 3-13).
b: Bei der Behandlung mit Interferon alfa-2a fallen keine Zusatzleistungen an, die regelhaft von den Zusatzleistungen der restlichen Behandlungen abweichen.
AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; EKG: Elektrokardiogramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HBV: Hepatitis-B-Virus; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-36 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 3-13, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-23) 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 3-36: 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 Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^b	56.697,11	30.106.163,51-31.863.773,81
zVT			
Ponatinib	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^b	76.849,50	40.807.083,62-43.189.418,06
Interferon alfa-2a	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^b	<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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Interferon alfa-2b	Erwachsene Patienten mit Ph ⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden (n = 531-562) ^b	32.742,99-40.927,03	17.386.527,17-23.000.991,58
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-13, dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Anzahl GKV-Patienten (vgl. Tabelle 3-13).</p> <p>AP: Akzelerierte Phase; BK: Blastenkrise; CP: Chronische Phase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; Ph⁺ CML: Philadelphia-Chromosom-positive chronische myeloische Leukämie; TKI: Tyrosinkinaseinhibitor; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>			

Erläuterung der Berechnung

Die Kalkulation der Jahrestherapiekosten bei kontinuierlicher Gabe für ein Jahr wurde mit eventuell anfallendem Verwurf berechnet, insofern Verwurf bei der Anwendung des entsprechenden Arzneimittels entsteht (siehe Abschnitt 3.3.2).

Die GKV-relevanten Preise wurden zunächst aus den Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (siehe Tabelle 3-30) jeweils pro Darreichungsform (Filmtablette, Hartkapsel, Fertigspritze oder Mehrfachdosierungs-Pen) sowie pro Tagesdosis berechnet, und auf den durchschnittlichen Jahresverbrauch hochgerechnet (siehe Beschreibung in Tabelle 3-37).

Diese Kosten wurden mit den Kosten addiert, die durch zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient und pro Jahr anfallen. Es wurden nur GKV-Zusatzleistungen berücksichtigt, die entsprechend der Fachinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zVT aufweisen (siehe Tabelle 3-35 und Tabelle 3-36).

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 der GKV insgesamt zu berechnen.

Tabelle 3-37: Berechnung der GKV-Arzneimittelkosten pro Patient

Bezeichnung der Therapie (Wirkstärke und Packungsgröße)	GKV-Kosten pro Packung ^a in Euro	Kosten pro Darreichungsform ^b in Euro	GKV-Tagestherapiekosten in Euro	GKV-Jahrestherapiekosten pro Patient ^c in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel				
Bosutinib (Bosulif [®])	4345,50 (28 Filmtabletten à 500 mg)	155,20	155,20 (1 Filmtablette à 500 mg, 1 x täglich)	56.697,11
zVT				
Ponatinib (Iclusig [®])	6312,95 (30 Filmtabletten à 45 mg)	210,43	210,43 (1 Filmtablette à 45 mg, 1 x täglich)	76.849,50
Interferon alfa-2a (Roferon [®] -A)	228,25 (6 Fertigspritzen à 3 Mio IE)	38,04	38,04 (1 Fertigspritze à 3 Mio IE, 1 x täglich an Tag 1-3)	<u>12 Monate:</u> 35.129,68
	428,34 (6 Fertigspritzen à 6 Mio IE)	71,39	71,39 (1 Fertigspritze à 6 Mio IE, 1 x täglich an Tag 4-6)	<u>18 Monate:</u> 52.510,27
	2880,76 (30 Fertigspritzen à 9 Mio IE)	96,03	96,03 (1 Fertigspritze à 6 Mio IE, 1 x täglich ab Tag 7)	
Interferon alfa-2b (IntronA [®])	5692,78 (8 Mehrfachdosierungs-Pens à 60 Mio IE)	711,60	89,66-112,08 (ca. 0,13-0,16 Mehrfachdosierungs-Pens, 1 x täglich ^d)	32.742,99- 40.927,03
<p>a: Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (vgl. Tabelle 3-30).</p> <p>b: Filmtablette (Bosutinib, Ponatinib), Fertigspritze (Interferon alfa-2a), oder Mehrfachdosierungs-Pen (Interferon alfa-2b).</p> <p>c: Unter Berücksichtigung der Kosten zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr (siehe Tabelle 3-35) und anfallendem Verwurf bei der Therapie mit Interferon alfa-2a und -2b (siehe Tabelle 3-28 und Tabelle 3-29).</p> <p>d: Basierend auf einer durchschnittlichen deutschen KOF von 1,89 m² (siehe Tabelle 3-27).</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; IE: Internationale Einheit; KOF: Körperoberfläche; Mio: Million; zVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie</p>				

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 und 3.2.4 hergeleitet, kommen theoretisch 531-562 erwachsene Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, pro Jahr für die Behandlung mit Bosutinib infrage. 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 (vgl. 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 TKI-vorbehandelten Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK im Versorgungsalltag vor.

In der Zulassungsstudie von Bosutinib, die erwachsene, TKI-vorbehandelte Patienten mit Ph⁺ CML in der CP, AP und BK einschloss, brachen bis zum finalen Datenschnitt 20 Patienten (27,4 %) in der Zulassungspopulation die Behandlung aufgrund von UE ab.

Versorgungssituation in der Behandlung der Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK

Für die Behandlung steht neben Bosutinib der TKI Ponatinib zur Verfügung [1, 2]. Die alloHSZT wird in der CP erst nach Versagen von mindestens 2 TKI-Therapien empfohlen [8-10]. Patienten in der AP/ BK können bei guter Wirksamkeit weiter mit TKI therapiert werden, oder aber die TKI-Therapie als „Brücke“ bis zur alloHSZT nutzen [8-10]. Unspezifisch wirksame Substanzen wie Hydroxycarbamid oder Interferon alfa werden von den Leitlinien nur noch unter bestimmten Voraussetzungen empfohlen. So kann Hydroxycarbamid im kurzen Zeitraum zwischen der Diagnosestellung der CML und der Einleitung der TKI-Therapie zum Einsatz kommen, während Interferon alfa nur dann empfohlen wird, wenn für den Patienten keine TKI-Therapie infrage kommt [8-10].

Die PFIZER PHARMA GmbH schätzt für 2018 den Marktanteil von Bosutinib über alle Therapielinien hinweg auf etwa 2 % (siehe Tabelle 3-38).

Tabelle 3-38: Geschätzte Marktanteile der TKI in der CML-Behandlung (alle Therapielinien)

Wirkstoff	Anteil in %
Imatinib	45
Nilotinib	30
Dasatinib	20
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 infrage kommenden Patienten mit Bosutinib behandelt würden. Gegenüber diesen Maximalkosten werden in der Versorgungsrealität deutlich geringere Gesamtkosten erwartet.

Die PFIZER PHARMA GmbH prognostiziert für Bosutinib zukünftig einen leichten Anstieg gegenüber dem in Tabelle 3-38 dargestelltem Marktanteil von 2 % auf ca. 4 % (alle Therapielinien). Inwiefern sich dies auf die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten auswirken wird, kann nicht abschließend beurteilt werden, da Bosutinib zum 23. April 2018 auch für die Behandlung erwachsener Patienten mit neu diagnostizierter Ph⁺ CML in der CP zugelassen wurde, und diese in die Prognose des gesamten Marktanteils miteinfließen.

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 das zu bewertende Arzneimittel und für die zVT beruht auf den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2018). 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 Europe MA EEIG. Fachinformation zu Bosulif[®] (Bosutinib) 100/400/500 mg Filmtabletten. Stand der Information: August 2018. 2018.
2. Incyte Biosciences UK Ltd. Fachinformation zu Iclusig[®] (Ponatinib) 15 mg/30 mg/45 mg Filmtabletten. Stand der Information: Februar 2018. 2018.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation zu Roferon[®]-A (Interferon alfa-2a). Stand der Information: Dezember 2016. 2016.

4. 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.
5. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht - Ergebnisse des Mikrozensus 2013. 2018. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html>. [Zugriff am: 04.06.2018]
6. Du Bois D, Du Bois EF. Clinical Calorimetry: Tenth Paper. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. 1916. Archives of Internal Medicine. 1916;XVII(6_2):863-71.
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 2. Quartal 2018. 2018. Verfügbar unter: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2018.pdf. [Zugriff am: 04.06.2018]
8. 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.
9. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, le Coutre P, Metzler M, Petzer A, et al. Onkopedia Leitlinien. Chronische myeloische Leukämie (CML). Leitlinie und Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@view/pdf/index.pdf>. [Zugriff am: 20.06.2018]
10. 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.

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 Ph⁺ CML in der CP, AP und BK, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.

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 Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung beträgt 500 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 klinischen Phase-I/II-Studie mit CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung war eine Dosissteigerung von 500 mg auf 600 mg einmal täglich mit einer Mahlzeit bei Patienten erlaubt, bei denen nach 8 Wochen kein CHR oder nach 12 Wochen kein CCyR zu beobachten war, und bei denen keine Nebenwirkungen dritten Grades oder höher auftraten, die möglicherweise in Verbindung mit dem geprüften Arzneimittel standen.

In der klinischen Phase-I/II-Studie mit CML-Patienten mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung, die die Behandlung mit ≤ 500 mg begannen, wurde die Dosis bei 93 (93/558; 16,7 %) Patienten auf 600 mg täglich erhöht.

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 mit 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 3-39 beschrieben, empfohlen:

Tabelle 3-39: Dosisanpassung bei Neutropenie und Thrombozytopenie

ANZ $< 1,0 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozyten $< 50 \times 10^9/l$	Gabe von Bosutinib aussetzen, bis ANZ $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und Thrombozyten $\geq 50 \times 10^9/l$ 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 ist jedoch 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 $> 1,5 \times \text{ULN}$ wurden von den CML-Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit mäßiger und schwerer Nierenfunktionsstörung wurde während der Studien eine zunehmende Exposition (AUC, Area Under the Curve) festgestellt.

Ph⁺ CML in der CP, AP oder BK mit Resistenz oder Unverträglichkeit gegenüber einer Vorbehandlung

Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung (Creatinine Clearance [CL_{Cr}] 30 bis 50 ml/min, berechnet mittels Cockcroft-Gault-Formel) beträgt die empfohlene Bosutinib-Dosis 400 mg täglich (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 300 mg täglich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Eine Dosissteigerung auf 500 mg einmal täglich bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung oder auf 400 mg einmal täglich bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung kann bei den Patienten erwogen werden, bei denen weder schwere noch anhaltende mäßige Nebenwirkungen auftraten und die 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).

Kürzlich aufgetretene 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 (ALT, 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 abdominellen Symptomen einher, sollte 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 automatisiert ausgelesenen 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 nicht steroidalen 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 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 nicht klinischer 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 EMA;
- 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 3-40 geschilderten Maßnahmen zur Risikominimierung beschrieben [2].

Tabelle 3-40: 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 1 x 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 6-monatige 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.