

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Bosutinib (Bosulif[®])

Pfizer Pharma GmbH

als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers

Pfizer Limited

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand:26.04.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	5
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	12
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	5
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABL	Abelson (ABL: Tyrosinkinase 1 (Protein))
allo-SZT	Allogene Stammzelltransplantation
AP	Akzelerierte Phase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BCR	Breakpoint Cluster Region
BK	Blastenkrise
CCyR	komplettes zytogenetisches Ansprechen (Complete Cytogenetic Response)
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use (Ausschuss für Humanarzneimittel)
c-Kit	Stammzellfaktor Rezeptor (Typ III Rezeptor Protein-Tyrosinkinase)
CML	Chronische myeloische Leukämie
CMR	Komplettes molekulares Ansprechen (Complete Molecular Response)
CP	Chronische Phase
EU	Europäische Union
FACT-Leu	Funktionelle Bewertung der Krebstherapie – Leukämie (Functional Assessment of Cancer-Therapy-Leukemia)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
K-M	Kaplan-Meier
MHR	Gutes hämatologisches Ansprechen (Major Hematologic Response)
MMR	Gutes molekulares Ansprechen (Major Molecular Response)
PCyR	Partielles zytogenetisches Ansprechen (Partial Cytogenetic Response)
PDGF	Blutplättchenwachstumsfaktor (Platelet-derived Growth Factor)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
Ph+	Philadelphia-Chromosom-positiv
SGB	Sozialgesetzbuch
Src	Sarcoma Tyrosinkinase
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
ULN	Oberer Wert des Normalbereichs (upper limit of normal)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 0 vorzulegen.

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.

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Pharma GmbH als örtlicher Vertreter des Zulassungsinhabers Pfizer Limited
Anschrift:	Linkstraße 10 D-10785 Berlin

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Name:	Friedhelm Leverkus
Position:	Director Health Technology Assessment & Outcomes Research
Adresse:	Linkstraße 10 D-10785 Berlin
Telefon:	030 55 00 55 52357
Fax:	030 21 50 26 81
E-Mail:	friedhelm.leverkus@pfizer.com
Unterschrift:	

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Pfizer Limited
Anschrift:	Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Vereinigtes Königreich

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Bosutinib
Markenname:	Bosulif
ATC-Code:	L01XE14

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

Bosutinib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der die pathologisch veränderte BCR-ABL-Kinase hemmt, die zur Entwicklung einer Philadelphia-Chromosom-positiven chronischen myeloischen Leukämie (Ph+ CML) führt. Bosutinib hemmt auch die Aktivität von Kinasen der Src-Gruppe. Anders als die anderen für die Behandlung der Ph+ CML zugelassenen TKI (Imatinib, Dasatinib, Nilotinib), hemmt Bosutinib die PDGF-Rezeptoren und c-Kit, die vermutlich mit den Toxizitäten der drei anderen TKI assoziiert sind, nur gering und in nicht klinisch relevantem Ausmaß. Bosutinib wirkt bei Resistenzen gegen die verfügbaren TKI und erhöht daher die Chancen auf ein gutes Ansprechen und somit auch auf ein verbessertes Gesamtüberleben bei den Patienten, bei denen die verfügbaren anderen TKI nicht wirksam sind.

In der Behandlung der CML stehen neben den TKI grundsätzlich ebenfalls Interferon alfa, Hydroxyurea und andere Chemotherapeutika (vor allem in der Remissionsinduktionstherapie vor einer allogenen Stammzelltransplantation (allo-SZT)) zur Verfügung. Sowohl Interferon alfa als auch Hydroxyurea und andere Chemotherapeutika wirken unspezifisch und nicht zielgerichtet.

Im Gegensatz dazu sind die TKI spezifisch gegen die BCR-ABL-Tyrosinkinase gerichtet. Sie dämpfen deren Aktivität und verlangsamen dadurch die Krankheitsprogression deutlich: eine uneingeschränkte und ansteigende Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase führt zu

genetischer Instabilität und fördert letztlich die klonale Evolution und somit die Progression der CML.

Eine weitere Therapieoption stellt die allo-SZT für geeignete Patienten mit passenden Spendern dar.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Bosulif ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit Philadelphia-Chromosom-positiver chronischer myeloischer Leukämie (Ph+ CML) in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) und Blastenkrise (BK), die mit mindestens einem Tyrosinkinaseinhibitor vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden.	27.03.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	Bosutinib ist zugelassen als Orphan Drug auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher nicht vorhanden.

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Bosutinib ist ein Orphan Drug, das nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen ist. Gemäß § 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt und Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a SGB V Abs. 1 Satz 10 Halbs. 2 SGB V).

Bosutinib wurde auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist daher nicht vorhanden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Der Zusatznutzen von Bosutinib gilt gemäß 5. Kapitel § 12 VerfO für Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen durch die Zulassung als belegt.

Die Zulassung beruht auf der einarmigen Studie 3160A4-200, in die 546 Patienten mit CML in der chronischen Phase (CP), akzelerierten Phase (AP) bzw. Blastenkrise (BK) eingeschlossen worden sind. Die Patienten erhielten Bosutinib, nachdem bei ihnen Imatinib oder Imatinib und mindestens ein TKI der 2. Generation (Dasatinib und/oder Nilotinib) versagt hatten. Bei insgesamt 52 Patienten aus dieser Studie bestand - basierend auf klar definierten Kriterien - eine medizinische Versorgungslücke (Abschnitt 1.6); darunter 15 Patienten in der Zweitlinientherapie der CP, 21 Patienten in der Dritt-/Viertlinientherapie der CP, sowie 5 Patienten in der AP und 11 Patienten in der BK. Im Folgenden werden Angaben über diese Patientenpopulation gesondert aufgeführt.

Patienten mit medizinischer Versorgungslücke

Es zeigte sich ein für die jeweiligen Erkrankungsphasen beachtenswertes Ansprechen auf die Bosutinib-Therapie im Sinne eines kompletten oder guten molekularen Ansprechens (CMR, MMR), eines kompletten oder partiellen zytogenetischen Ansprechens (CCyR, PCyR) bzw. eines guten hämatologischen Ansprechens (MHR):

9 der 15 Patienten in der Zweitlinientherapie der CP sowie 9 der 21 Patienten in der Dritt-/Viertlinientherapie der CP zeigten mit Bosutinib ein MCyR oder besseres Ansprechen. 4 der 15 Patienten in der Zweitlinientherapie der CP und 1 der 21 Patienten in der Dritt-/Viertlinientherapie der CP verstarben aufgrund einer CML-Progression.

Von 5 CML-Patienten in der AP erreichten 4 ein beachtenswertes Ansprechen (CMR, CCyR, MHR). 3 der 11 Patienten, die sich zu Studienbeginn in der BK befunden hatten, einem lebensbedrohlichen Zustand, der häufig nur noch bedingt und sehr kurzfristig therapeutisch zu kontrollieren ist, zeigten ein beachtenswertes Ansprechen (CCyR, MHR). Aufgrund einer CML-Progression verstarb von den 5 Patienten in der AP 1 Patient, von den 11 Patienten in der BK verstarben 7 Patienten.

Studienpopulation

Die bei Patienten mit medizinischer Versorgungslücke beobachteten Effekte werden durch die Ergebnisse der Studienpopulation gestützt.

Gesamtüberleben

Für die Patienten in der Zweitlinientherapie der CP (n=288) lag der Kaplan-Meier (K-M) Schätzer für das 2-Jahres-Überleben bei 90,6% (95%-KI 86,5-93,5). Patienten in der Dritt-/Viertlinientherapie der CP hatten ein geschätztes 2-Jahres-Überleben von 84,0% (95%-KI 75,8-89,6). Für die Patienten in der AP und der BK waren nur 1-Jahres-Schätzungen verfügbar. Diese lagen bei 79,0% (95%-KI 64,7-84,2) für Patienten in der AP und bei 43,8% (95%-KI 31,3-55,6) in der BK.

Transformation in die AP/BK

Von den 288 Patienten in der Zweitlinientherapie der CP erfuhren 11 eine Transformation in die AP oder BK, von den 118 Patienten in der Dritt-/Viertlinientherapie der CP erlebten 5 Patienten eine Transformation in die AP. 4 der 63 Patienten in der AP erlitten eine Progression zur BK.

Zytogenetisches und hämatologisches Ansprechen

Ein MCyR erreichten 59% (95%-KI 52,9-65,0) der Patienten in der CP-CML, Zweitlinientherapie und 40,9% (95%-KI 31,6-50,7) der Patienten in der Dritt-/Viertlinientherapie der CP. Von den Patienten in der AP erreichten 34,8% (95%-KI 23,7-47,2) ein MCyR, von den Patienten in der BK 29,6% (95%-KI 18,0-43,6).

Basierend auf K-M-Schätzungen lag der Anteil der Patienten, die eine MCyR über zwei Jahre aufrechterhielten bei 76,5% (95%-KI 68,5-82,7). Für die Patienten in der CP-CML, Dritt-/Viertlinientherapie ergab sich eine 2-Jahres-Schätzung von 70,9% (95%-KI 53,5-82,8). Die 1-Jahres-K-M-Schätzungen für die Patienten in der AP lagen bei 62,4% (95%-KI 38,6-79,1) und für die Patienten in der BK bei 7,9% (95%-KI 0,5-29,8).

Ein komplettes hämatologisches Ansprechen erreichten 34,8% (95%-KI 23,7-47,2) der Patienten in der AP und 15,0% (95%-KI 7,1-26,6) der Patienten in der BK. Die K-M-Schätzungen für den Anteil der Patienten, die dieses Ansprechen über 1 Jahr aufrechterhielten, lagen bei 80,0% (95%-KI 60,5-90,5) für Patienten in der AP und bei 25,0% (95%-KI 7,8-47,2) für Patienten in der BK.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten sich in der Studienpopulation sowohl anhand des krankheitsspezifischen Fragebogens FACT-Leu als auch anhand des übergreifenden Fragebogens EQ-5D positive Effekte unter Bosutinib-Therapie. Signifikante Verbesserungen waren zu verschiedenen Zeitpunkten zu beobachten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Unerwünschte Ereignisse

Bei Patienten mit medizinischer Versorgungslücke fand sich kein Hinweis auf unerwartete Sicherheitssignale oder Intoleranzen für Bosutinib. Es zeigte sich ein vergleichbares Muster für unerwünschte Ereignisse wie in der Studienpopulation, welches als akzeptabel zu werten ist. Die Cross-Intoleranz zu anderen TKI war gering.

Ein klinischer Nutzen wurde auch für 10 Patienten gezeigt, die Bosutinib im Sinne des „Compassionate Use“ erhielten.

Bosutinib zeigt somit einen bedeutenden medizinischen Nutzen für Patienten, bei denen andere TKI bereits ausgeschöpft oder nicht angezeigt sind.

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

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Bei Orphan Drugs ist das Ausmaß des Zusatznutzens auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie(n) zu bestimmen. Die Zulassungsstudie 3160A4-200 ist eine einarmige Phase I/II Studie.

Bosutinib ist im zugelassenen Anwendungsgebiet die einzige zielgerichtete medikamentöse Behandlungsoption, die den stark vorbehandelten CML-Patienten verbleibt.

Bosutinib erhielt die Zulassung für Patienten, für die sich mögliche Therapieoptionen weitgehend erschöpft haben. Die Positionierung von Bosutinib durch die Zulassung in einem Therapiesegment, in dem keine der vorhandenen zielgerichteten medikamentösen Behandlungsoptionen zum Einsatz kommen kann, stellt bereits den patientenrelevanten medizinischen Nutzen von Bosutinib heraus. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird im Kontext der diesen Patienten verbleibenden Therapieoptionen und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung offensichtlich.

Aufgrund der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen stellt Pfizer Pharma GmbH für Bosutinib einen erheblichen Zusatznutzen fest.

Diese Einschätzung gründet auf

- der Möglichkeit, dass Patienten auf einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie verbleiben und somit eine möglicherweise riskante bzw. weniger wirksame und verträgliche Therapieoption umgangen werden kann,
- dem bislang ungedeckten medizinischen Bedarf bei der Behandlung von Patienten mit Ph+ CML in allen drei Phasen (CP, AP und BK) der PH+ CML, wenn die verfügbaren TKI und eine allo-SZT keine geeignete Option darstellen,
- dem guten und dauerhaften Ansprechen der Therapie bei Patienten in allen drei Phasen der CML-Erkrankung,
- den guten 2-Jahres Gesamtüberlebens- und PFS-Raten;
- der geringen Transformationsrate in die AP/BK
- der klinisch verbesserten Lebensqualität der Patienten und einem akzeptablen Sicherheitsprofil.

Aufgrund ihrer deutlich verbesserten Wirksamkeit und hohen Spezifität stellen TKI den derzeitigen Therapiestandard bei Ph+ CML dar und werden uneingeschränkt in den Leitlinien empfohlen. Für Patienten der Zielpopulation von Bosutinib stehen nur noch begrenzte Behandlungsoptionen mit zum Teil hoher Mortalität zur Verfügung. Sowohl Interferon alfa als auch Hydroxyurea und andere Chemotherapeutika wirken unspezifisch und nicht zielgerichtet. Eine allo-SZT ist aufgrund der mit ihr verbundenen hohen Morbidität und Mortalität und Beschränkungen hinsichtlich des Alters und der Verfügbarkeit von Spendern nicht für alle Patienten eine Option. Sie ist vor allem für jüngere Patienten (≤ 60 Jahre) ohne Kontraindikationen eine Möglichkeit, wenn ein geeigneter Spender verfügbar ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Es besteht somit ein ungedeckter medizinischer Bedarf an weiteren Medikamenten in dieser Indikation. Dieser Bedarf ist insbesondere aufgrund des bei der CML großen Resistenzspektrums gegeben. Bosutinib ist als ein Arzneimittel, das bei vielen TKI-Resistenzen wirkt, in der Lage, diesen medizinischen Bedarf zu decken; ebenso bei Intoleranz der Therapie mit verfügbaren TKI bzw. bei Komorbidität ist Bosutinib in der Lage die bestehende medizinische Versorgungslücke effektiv zu schließen.

Das positive Nutzen-Risiko-Verhältnis bei einer malignen Erkrankung in allen 3 Stadien, in dem die betroffenen Patienten bereits stark vorbehandelt sind und für die keine adäquate Option mehr zur Verfügung steht, drückt die große Bedeutung von Bosutinib als weitere Therapieoption aus. Bosutinib erweitert als ein zusätzlicher TKI nicht nur das Therapiespektrum für diese Patienten, sondern zeigt sogar in der kritischen BK gute Wirksamkeit. Bosutinib kann bei Patienten, bei denen die anderen verfügbaren TKI keine Option mehr darstellen, ein gutes und dauerhaftes Ansprechen bewirken oder erhalten und so entweder den Verbleib in der CP sichern oder sogar bei Patienten in der AP und BK eine Rückbildung der Erkrankung in die CP bewirken. Die Patienten erfuhren in der Studie eine Remission und eine Verzögerung der weiteren Progression der Erkrankung. Dies ist für den Patienten von großer Bedeutung, da eine Suche nach einem geeigneten Spender bis zu 3 Monate oder länger dauern kann, insbesondere, wenn erst in einer fortgeschrittenen Phase der CML mit der Spendersuche begonnen wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Bosutinib in verschiedenen Situationen eine medikamentöse Therapieoption bei ansonsten austerapierten Patienten bietet:

- Patienten, die für eine allo-SZT infrage kommen, haben die Wahl zwischen einer möglicherweise riskanten Therapie und einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie. Bei diesen Patienten kann der Einsatz von Bosutinib, entweder allein oder in Kombination mit Chemotherapie - wie er auch für die anderen TKI empfohlen wird -, zudem wesentlich zur Reduktion der Tumorlast vor einer allo-SZT beitragen.
- Patienten, die nicht für eine allo-SZT infrage kommen und für die die Chemotherapie die einzige Option darstellen würde, können auf einer als Goldstandard angesehenen, zielgerichteten Therapie verbleiben. Allen Chemotherapien ist gemeinsam, dass sie nur unspezifisch wirken, sodass die Ursache der CML nicht behandelt wird, anders als mit den TKI, die spezifisch gegen die BCR-ABL-Tyrosinkinase gerichtet sind und dadurch die Krankheitsprogression deutlich verlangsamen. Eine uneingeschränkte und ansteigende Aktivität der BCR-ABL-Tyrosinkinase fördert letztlich die klonale Evolution und somit die Progression der CML. Zudem waren Chemotherapien in früheren prospektiven Vergleichsstudien den TKI unterlegen, sodass auch in späteren Therapielinien von einem Vorteil der TKI auszugehen ist.

Der Zusatznutzen ist, gemessen an der guten Ansprechrate und der Dauerhaftigkeit des Effektes, des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und insbesondere der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

geringen Rate der Transformation in die AP oder BK, in einer Population, für die sich die übrigen Behandlungsoptionen weitestgehend erschöpft haben, im Sinne einer nachhaltigen bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens als erheblich einzustufen.

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Bosutinib ist ein oral verfügbarer, potenter, dualer Inhibitor der BCR-ABL-Tyrosinkinase. 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.

Imatinib, Nilotinib und Dasatinib werden nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen, wenn:

- Mutationen in der BCR-ABL-Kinasedomäne vorliegen, die mit einem Wirkverlust des jeweiligen TKI einhergehen bzw. von denen bekannt ist, dass sie gegenüber dem jeweiligen TKI nicht sensitiv sind.
- der Patient durch den Einsatz des jeweiligen TKI aufgrund von Komorbiditäten oder Unverträglichkeitsreaktionen gegenüber einem zuvor eingesetzten TKI unnötigen Risiken ausgesetzt werden würde.

Die oben genannten Kriterien beschreiben CML-Patienten, bei denen eine Versorgungslücke vorliegt. Sie wurden durch den CHMP im Zulassungsverfahren von Bosutinib für die TKI Dasatinib und Nilotinib definiert.

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mit Ph+ CML in der CP, AP und BP, die mit mindestens einem TKI vorbehandelt wurden und bei denen Imatinib, Nilotinib und Dasatinib nicht als geeignete Behandlungsoption angesehen werden, stehen nur noch begrenzt Behandlungsoptionen zur Verfügung. Diese Behandlungsoptionen weisen (a) eine deutlich geringere Wirksamkeit als die als Goldstandard etablierten TKI auf und wirken nicht zielgerichtet, sodass mit ihnen die Ursache der CML nicht behandelt wird, und sind (b) mit einer zum Teil hohen Mortalität und Morbidität verknüpft. Für diese Patienten besteht somit eine medizinische Versorgungslücke, wie auch der CHMP in seinem Assessment Report festgestellt hat. Weitere Medikamente in dieser Indikation, die effektiv den medizinischen Bedarf erfüllen, der aufgrund des bei der CML großen Resistenzspektrums noch vorhanden ist, werden also benötigt.

Eine neue Option bietet der TKI Bosutinib, für den die Empfehlung einer bedingten Marktzulassung in der Europäischen Union erteilt wurde. Eine bedingte Marktzulassung wird einem medizinischen Produkt mit positiver Nutzen-Risiko-Bewertung erteilt, wenn es eine Versorgungslücke schließt und die Vorteile einer sofortigen Zulassung die Risiken überwiegen, die mit einer Freigabe vor dem Vorliegen weiterer erforderlicher Daten einhergehen. Weitere Daten werden nach Absprache mit den europäischen Behörden derzeit erhoben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	381-506

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

(Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Der Zusatznutzen ist, gemessen an der guten Ansprechrates und der Dauerhaftigkeit des Effektes, des Gesamtüberlebens, des progressionsfreien Überlebens und insbesondere der geringen Rate der Transformation in die AP oder BK, in einer Population, für die sich die übrigen Behandlungsoptionen weitestgehend erschöpft haben, im Sinne einer nachhaltigen bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens als erheblich einzustufen.

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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	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	erheblich	381-506

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	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	im ersten Behandlungsjahr: <u>68.000,86 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>67.990,17 Euro</u>	im ersten Behandlungsjahr: <u>25.908.329,37 - 34.408.437,44 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>25.904.256,48 - 34.403.028,30 Euro</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
im ersten Behandlungsjahr: 25.908.329,37 bis 34.408.437,44 Euro
in weiteren Behandlungsjahren: 25.904.256,48 bis 34.403.028,30 Euro

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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	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	im ersten Behandlungsjahr: <u>68.000,86 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>67.990,17 Euro</u>	im ersten Behandlungsjahr: <u>25.908.329,37 - 34.408.437,44 Euro</u> in weiteren Behandlungsjahren: <u>25.904.256,48 - 34.403.028,30 Euro</u>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
im ersten Behandlungsjahr: 25.908.329,37 bis 34.408.437,44 Euro
in weiteren Behandlungsjahren: 25.904.256,48 bis 34.403.028,30 Euro

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	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	Bosutinib ist ein Orphan Drug, das auf Grundlage einer nicht-kontrollierten Phase I/II Studie zugelassen wurde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie muss daher nicht benannt werden.			

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

Die empfohlene Dosis beträgt 500 mg Bosutinib einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Dosis kann bei Ausbleiben des kompletten hämatologischen Ansprechens nach 8 Wochen oder des kompletten zytogenetischen Ansprechens nach 12 Wochen bis auf 600 mg pro Tag gesteigert werden.

Beim Auftreten klinisch signifikanter mäßiger oder schwerer nicht hämatologischer Nebenwirkungen oder hämatologischer Nebenwirkungen (schwere oder anhaltende Neutropenie und Thrombozytopenie) sollte die Anwendung von Bosutinib unterbrochen werden. Die Anwendung von Bosutinib sollte bei einer Erhöhung der Lebertransaminasen für >4 Wochen oder bei gleichzeitiger Erhöhung der Transaminasen, der Bilirubinwerte sowie der alkalischen Phosphatase abgebrochen werden. Bei einer Erholung der Zellzahlen innerhalb von 2 Wochen kann die Behandlung mit der gleichen Dosis fortgeführt werden. Ansonsten - und bei erneutem Auftreten einer Zytopenie - soll die Dosis um 100 mg reduziert werden. Dosen unter 300 mg/Tag wurden nicht untersucht.

Zu älteren Patienten ≥ 65 Jahre und zu Kindern <18 Jahre liegen nur begrenzte Informationen bzw. keine Daten vor. Patienten mit einem Serumkreatinin $> 1,5$ x oberer Wert des Normalbereichs (ULN) waren von den CML-Studien ausgeschlossen. Bei Patienten mit einer erheblichen Herzerkrankung oder mit kürzlich aufgetretener oder fortbestehender klinisch signifikanter Erkrankung des Gastrointestinaltrakts ist Vorsicht geboten.

Es bestehen Gegenanzeigen hinsichtlich einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile und bei Patienten mit Leberinsuffizienz.

Es bestehen Warnhinweise hinsichtlich Leberfunktionsstörungen, Diarrhoe und Erbrechen, Myelosuppression, Flüssigkeitsretention, Serumlipase, Infektionen, proarrhythmischen Potentials, Niereninsuffizienz, CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren und Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln.

Es werden Wechselwirkungen von Bosutinib mit CYP3A-Inhibitoren und -Induktoren, Protonenpumpenhemmern, Antiarrhythmika und anderen Substanzen, die eine QT-Verlängerung bewirken können, beschrieben.

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

Bosutinib hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Im Fall von Überdosierung sollten die Patienten beobachtet und eine entsprechende unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

Aus Anhang IV ergeben sich keine Anforderungen für den sicheren Einsatz von Bosutinib.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Der vorliegende CHMP Assessment Report enthält keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind. Somit ergeben sich daraus keine Anforderungen für Bosutinib.

Die Maßnahmen, welche im EU-Risk-Management-Plan zur Risikominimierung beschrieben und veröffentlicht wurden, sind als routinemäßige Pharmakovigilanz Aktivitäten einzustufen. Darüber hinaus sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

Für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine von den zuvor genannten Anforderungen abweichenden Anforderungen.